

# Mortalität und prognostische Parameter bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

---

Franziska Katharina Hecker

INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2013

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2013

© 2013 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

**[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)**

# **Mortalität und prognostische Parameter bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus – Liebig – Universität Giessen

vorgelegt von

**Franziska Katharina Hecker**  
aus Kreuztal

Giessen, 2013

Aus dem  
Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik II

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen

**Gutachter:**

Prof. Dr. med. Ardeschir Ghofrani

**Gutachter:**

Prof. Dr. med. dent. Carolina Ganß

**Tag der Disputation:**

15.01.2013

## **Erklärung**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht-veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 15. Januar 2013

Franziska Hecker

# Inhaltsverzeichnis

## 1. Einleitung

<b>1.1</b>	<b>Pulmonale Hypertonie</b>	<b>1</b>
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Historie	1
1.1.3	Klassifizierung	3
1.1.4	Histologie	4
1.1.5	Pathophysiologie	6
1.1.5.1	Prostazyklin	7
1.1.5.2	Endothelin – 1	7
1.1.5.3	Stickstoffmonoxid	7
1.1.5.4	Weitere Mediatoren pulmonaler Hämodynamik	9
1.1.6	Pathogenese	9
1.1.7	Klinik	11
1.1.8	Diagnostik	11
1.1.8.1	Elektrokardiogramm	12
1.1.8.2	Thoraxaufnahme	12
1.1.8.3	Transthorakale Echokardiographie	12
1.1.8.4	Belastungsuntersuchungen	13
1.1.8.5	Lungenfunktionstestung	13
1.1.8.6	Ventilations – Perfusionsszintigraphie	13
1.1.8.7	Computertomographie	14
1.1.8.8	Pulmonalisangiographie	14
1.1.8.9	Rechtsherzkatheteruntersuchung	14
1.1.9	Therapie	16
1.1.9.1	Basistherapeutika	16
1.1.9.2	Kalziumkanalantagonisten	17
1.1.9.3	Prostazykline	17
1.1.9.4	Phosphodiesterase – 5 – Hemmer	19
1.1.9.5	Endothelin – 1 – Rezeptor – Antagonisten	20
1.1.9.6	Kombinationstherapie	21
1.1.9.7	Interventionelle Therapie	21
1.1.9.8	Therapiealgorithmus	22

<b>1.2</b>	<b>Mortalität bei pulmonaler Hypertonie</b>	<b>23</b>
1.2.1	Überleben bei PH	23
1.2.2	Überlebensraten verschiedener PH – Klassen	24
1.2.3	Prognostische Faktoren	25

## 2. Fragestellung 27

## 3. Methoden und Patientenkollektiv 28

<b>3.1</b>	<b>Datenbankstruktur</b>	<b>28</b>
<b>3.2</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>29</b>
3.2.1	Einschlusskriterien	31
3.2.2	Ausschlusskriterien	31
<b>3.3</b>	<b>Rechtsherzkatheteruntersuchung</b>	<b>31</b>
<b>3.4</b>	<b>Sechs – Minuten – Gehtest</b>	<b>33</b>

3.4.1	Durchführung	33
3.4.2	Messparameter	34
<b>3.5</b>	<b>NYHA – Klassifikation</b>	<b>34</b>
<b>3.6</b>	<b>Statistische Analyse</b>	<b>36</b>
3.6.1	Prävalenz versus Inzidenz	37
3.6.2	Kalpan – Meier – Methode	37
3.6.3	Cox – Regressionsanalyse	37
<b>4.</b>	<b>Ergebnisteil</b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>Mortalitätsanalyse</b>	<b>42</b>
4.2.1	WHO - Gruppe I: PAH	46
4.2.2	WHO - Gruppe II: PVH	50
4.2.3	WHO - Gruppe III: Lungenerkrankungen	51
4.2.4	WHO - Gruppe IV: CTEPH	53
4.2.5	WHO - Gruppe V: Verschiedene	55
<b>4.3</b>	<b>Todesursachen</b>	<b>56</b>
<b>4.4</b>	<b>Prognostische Parameter</b>	<b>57</b>
4.4.1	Univariate Cox – Regression	57
4.4.2	Multivariate Cox – Regression	57
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>60</b>
<b>5.1</b>	<b>Mortalitätsraten</b>	<b>60</b>
5.1.1	Mortalität bei PAH	61
5.1.2	Mortalitätsraten in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern	65
<b>5.2</b>	<b>Prognostische Parameter</b>	<b>65</b>
<b>5.3</b>	<b>Todesursachen</b>	<b>68</b>
<b>5.4</b>	<b>Ausblick</b>	<b>68</b>
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
	<b>Abstract</b>	<b>70</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>82</b>

## Abkürzungsverzeichnis

5 - HT	5 – Hydroxytryptamin
5 - HTT	<i>serotonin transporter gene</i>
6 mwt	Sechs – Minuten – Gehtest
Abb.	Abbildung
ALK 1	<i>activin receptor – like kinase type 1</i>
APAH	assoziierte pulmonal – arterielle Hypertonie
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMPR2	<i>bone morphogenic protein receptor 2</i>
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CHD	<i>congenital heart disease</i>
CI	Herzindex
CO	Herzzeitvolumen
COPD	chronisch – obstruktive Lungenerkrankung
CPS	<i>carbaryl – phosphate synthetase</i>
CR – 10	<i>category ratio – 10</i>
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVD	<i>collagen vascular disease</i>
CVP	zentralvenöser Druck
DL <sub>CO</sub>	Diffusionskapazität für Carbonmonoxid
ECM	extrazelluläre Matrix
ERDF	<i>endothelium derived growth factor</i>
ET – 1	Endothelin – 1
FEV <sub>1</sub>	absolute Einsekundenkapazität
FEV <sub>1</sub> %VC	relative Einsekundenkapazität in Prozent der Vitalkapazität
FPAH	familiäre pulmonal – arterielle Hypertonie
GTP	Guanosintriphosphat
HF	Herzfrequenz
HR – CT	<i>high resolution – Computertomographie</i>
INR	<i>international normalized ratio</i>
IPAH	idiopathische pulmonal – arterielle Hypertonie



MAP	mittlerer systemischer Blutdruck
mPAP	mittlerer pulmonal – arterieller Druck
mRAP	mittlerer rechtsatrialer Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	<i>notric oxide synthase</i>
PAH	pulmonal – arterielle Hypertonie
PaO <sub>2</sub> /PaCO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoff-/Kohlenstoffdioxid – Partialdruck
PAP	pulmonal – arterieller Druck
PAP <sub>dia</sub>	diastolischer pulmonal – arterieller Druck
PAP <sub>sys</sub>	systolischer pulmonal – arterieller Druck
PAWP	pulmonal – kapillärer Verschlussdruck
PCH	pulmonal – kapilläre Hämangiomatose
peak VO <sub>2</sub>	maximale Sauerstoffaufnahme
PGI <sub>2</sub>	Prostazyklin
PH	pulmonale Hypertonie
PPH	primäre pulmonale Hypertonie
PTEA	pulmonale Thrombendarteriektomie
PVH	pulmonal – venöse Hypertonie
PVOD	pulmonale veno – okklusive Erkrankung
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
RPE	<i>ratings of perceived exertion</i>
RR <sub>sys</sub> /RR <sub>dia</sub>	systolischer/diastolischer Blutdruck nach Riva Rocci
SaO <sub>2</sub>	systemisch – arterielle Sauerstoffsättigung
SB	<i>single breath</i>
SvO <sub>2</sub>	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TAPSE	<i>tricuspid anular plane systolyc excursion</i>
TLC	totale Lungenkapazität
TTE	transthorakale Echokardiographie
VC	Vitalkapazität
VEGF	<i>vascular endothelium growth factor</i>
V/Q	Ventilations – Perfusions - Quotient



# **1. Einleitung**

## **1.1 Pulmonale Hypertonie (PH)**

### **1.1.1 Definition**

Die Pulmonale Hypertonie ist eine Gruppe progressiver Erkrankungen der Lungengefäße, die mit einem erhöhten pulmonal – arteriellen Druck einhergeht. Folge dieser Drucksteigerung im Lungenkreislauf sind eine Erhöhung des pulmonal – arteriellen Widerstandes sowie Umbauvorgänge im pulmonalen Gefäßbett, welche schließlich zu Rechtsherzversagen und einer dadurch bedingten verminderten Auswurfraction führen [1-2]. Die pulmonale Hypertonie wird definiert durch einen mittleren pulmonal – arteriellen Druck (mPAP)  $> 25$  mmHg in Ruhe (manifeste PH) [3].

Die idiopathische Form der pulmonalen Hypertonie ist insgesamt eine seltene Erkrankung (1 – 2 Fälle pro Million pro Jahr), wohingegen assoziierte Formen des Lungenhochdrucks öfter auftreten [2]. Mit einem Verhältnis von 1,7 : 1 sind Frauen häufiger als Männer betroffen [4].

Aufgrund unspezifischer Symptome wie Dyspnoe oder Schwindel wird die Krankheit durchschnittlich erst mehrere Jahre nach Eintritt erster Krankheitszeichen diagnostiziert [4].

### **1.1.2 Historie**

Die erste Beschreibung des Krankheitsbildes der pulmonalen Hypertonie erfolgte bereits 1891 durch den deutschen Arzt Ernst von Romberg. Er autopsierte einen Patienten, der zu Lebzeiten unter einem Symptomenkomplex bestehend aus Zyanose, Kurzatmigkeit und Rechtsherzversagen litt und als Folge dessen verstarb. In seinen Forschungsergebnissen „Ueber Sklerose der Pulmonalarterie“ berichtete er als Erster von pulmonal vaskulärer Sklerose und gab somit Anstoß für weitere spätere Untersuchungen auf diesem Gebiet [5].

Etwa 60 Jahre später, im Jahr 1951, zeigten Dresdale, Michtom und Schultz in ersten klinischen Studien an Patienten zu diesem Thema, dass sich nach Gabe von Tolazo-

lin, einem Vasodilatator, der Zustand des pulmonalen Hochdrucks verbesserte. Im Rahmen dieser Experimente wurde erstmals der Begriff „primäre pulmonale Hypertonie“ (PPH) geprägt, als ein Zustand pulmonalvaskulärer Drucksteigerung unklarer Genese [6].

1957 verabreichte Wood Patienten mit pulmonaler Hyertonie das ebenfalls vasodilatatorisch wirkende Acetylcholin intravenös und in einigen Fällen sogar direkt in die A. pulmonalis. Er postulierte, dass ein gefäßverengender Faktor für die Krankheitsentstehung wesentlich sein müsse und zog erstmals auch Linksherzerkrankungen als Ursache einer pulmonalen Hypertonie in Betracht [7].

Publik wurde die Krankheit insbesondere in den 60er Jahren, als ein epidemisches Auftreten pulmonaler Hypertonie in Deutschland, Österreich und der Schweiz beobachtet werden konnte. Als Ursache für die Häufung der Fälle pulmonaler Druckerhöhung wurde der 1965 eingeführte Appetitzügler Aminorex, ein Katecholaminderivat, vermutet, welcher 1968 wieder vom Markt genommen wurde [8]. Grund für diese Annahme waren enge geographische und zeitliche Relationen zwischen dem Auftreten der Symptome und der Etablierung von Aminorex. Zehn Jahre nach der Epidemie war bereits die Hälfte der betroffenen Patienten verstorben, vornehmlich an Rechtsherzversagen [9-10].

Der Skandal um die Nebenwirkungen des Appetitzüglers brachte die PH weiter ins öffentliche Interesse, sodass 1973 von der *World Health Organization* (WHO) die erste Konferenz zur pulmonalen Hypertonie in Genf einberufen wurde. Bei diesem Treffen wurde der damalige Wissensstand über die Krankheit festgehalten sowie die klinische und pathologische Nomenklatur standardisiert. Weiterhin kamen Ideen für ein nationales Register auf, um Daten für darauffolgende Studien zu dieser Erkrankung zu sammeln [11].

Die Einrichtung dieses nationalen Registers erfolgte 1981 am *National Institute of Health* (NIH) in den USA. Bis 1987 wurden aus insgesamt 32 Zentren die Daten von 187 Patienten, bei denen gemäß vorher festgelegter Standardkriterien primär pulmonale Hypertonie (PPH, heute idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (IPAH)) diagnostiziert wurde, gesammelt und gingen in das Register ein. Zahlreiche Studien, basierend auf diesen Daten, folgten und brachten weitere Erkenntnisse im Hinblick auf Pathophysiologie, klinisches Erscheinungsbild und Morphologie der Krankheit [4-12].

In den folgenden Jahren fanden zwei weitere WHO – Konferenzen zur pulmonalen Hypertonie in Evian und Venedig statt, die sich vor allem mit der Frage nach einer einheitlichen Klassifikation der verschiedenen Arten von pulmonaler Hypertonie beschäftigten und somit zur besseren Erforschung multifaktorieller Ursachen der Krankheit beitrugen [13-14] (siehe 1.1.3).

Trotz wesentlicher neuer Erkenntnisse und Fortschritte auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie in den letzten Jahren konnte bis jetzt keine Heilung dieser rasch fortschreitenden Erkrankung erzielt werden [15].

### **1.1.3 Klassifikation**

Die PPH wurde 1951 durch eine pulmonal – vaskuläre Druckerhöhung und einen dadurch bedingten Gefäßumbau unklarer Ätiologie definiert, wohingegen die „sekundäre pulmonale Hypertonie“ auf dem Vorhandensein bestimmter Grunderkrankungen beruhte. Die Diagnose PPH wurde folglich dann gestellt, wenn alle anderen relevanten Krankheiten, die als Ursache der pulmonalen Drucksteigerung in Frage kamen, ausgeschlossen wurden.

Im Rahmen der Zweiten WHO – Konferenz zur PH 1998 in Evian verließ man die Einteilung in primäre und sekundäre PH und stellte eine neue Klassifikation zusammen, in der erstmalig eine klinische Einteilung aller Arten pulmonaler Hypertonie in insgesamt fünf verschiedene Gruppen vorgenommen wurde [16].

2003 wurde beim dritten weltweiten PH – Treffen der WHO in Venedig die Evian - Klassifikation aufgrund neuer Erkenntnisse im Bereich der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie seit 1998 weiter modifiziert [16]. Die Venedig – Klassifikation unterscheidet die verschiedenen Arten pulmonaler Hypertonie aufgrund von Unterschieden in deren Pathogenese, Ätiologie und Ansprechen auf eine Therapie [17] (Tab. 1.1). Hierbei wurde der ursprüngliche Begriff der PPH durch die „Idiopathische PAH“ (IPAH) ersetzt. 2008 wurde diese Klassifikation auf der vierten Weltkonferenz zur PH aufgrund der veröffentlichten Ergebnisse aus den vergangenen fünf Jahren aktualisiert. Die Dana Point – Klassifikation hat sich seitdem durchgesetzt und ist heute weltweit im klinischen Gebrauch [18]. Auch in unserer Studie wurden die Patienten gemäß der Dana Point – Klassifikation verschiedenen Diagnosegruppen zugeordnet.

## **1. Pulmonal – arterielle Hypertonie (PAH)**

- 1.1 Idiopathisch (IPAH)
- 1.2 Vererblich
  - 1.2.1 BMPR2
  - 1.2.2 ALK1, Endoglin (mit/ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiectasien)
  - 1.2.3 Unbekannt
- 1.3 Medikamenten – und toxininduziert
- 1.4 Assoziiert mit anderen Krankheiten:
  - 1.4.1 Kollagenosen
  - 1.4.2 HIV – Infektion
  - 1.4.3 Portale Hypertension
  - 1.4.4 Kongenitale Herzerkrankung
  - 1.4.5 Schistosomiasis
  - 1.4.6 Chronisch hämolytische Anämie
- 1.5 Persistierende PH des Neugeborenen

## **1'. Pulmonale veno – okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder Pulmonal – kapilläre Hämangiomatose (PCH)**

## **2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (Pulmonal – venöse Hypertonie – PVH)**

- 2.1 Systolische Dysfunktion
- 2.2 Diastolische Dysfunktion
- 2.3 Klappenerkrankung

## **3. Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Erkrankungen der Lunge und/oder Hypoxämie**

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischtem restriktiven und obstruktiven Muster
- 3.4 Schlafapnoen
- 3.5 Störungen durch alveoläre Hypoventilation
- 3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
- 3.7 Entwicklungsstörungen

## **4. Pulmonale Hypertonie durch chronisch thrombotische und/oder embolische Krankheiten (CTEPH)**

## **5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen**

- 5.1 Hämatologische Funktionsstörungen: Splenektomie, Myeloproliferative Erkrankungen
- 5.2 Systemische Funktionsstörungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans – Zell – Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Vaskulitis, Neurofibromatose
- 5.3 Metabolische Funktionsstörungen: M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheit
- 5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Medistinitis, chronisches Nierenversagen durch Dialyse

**Tab. 1.1:** Überarbeitete Klassifikation zur pulmonalen Hypertonie von 2008 [18]

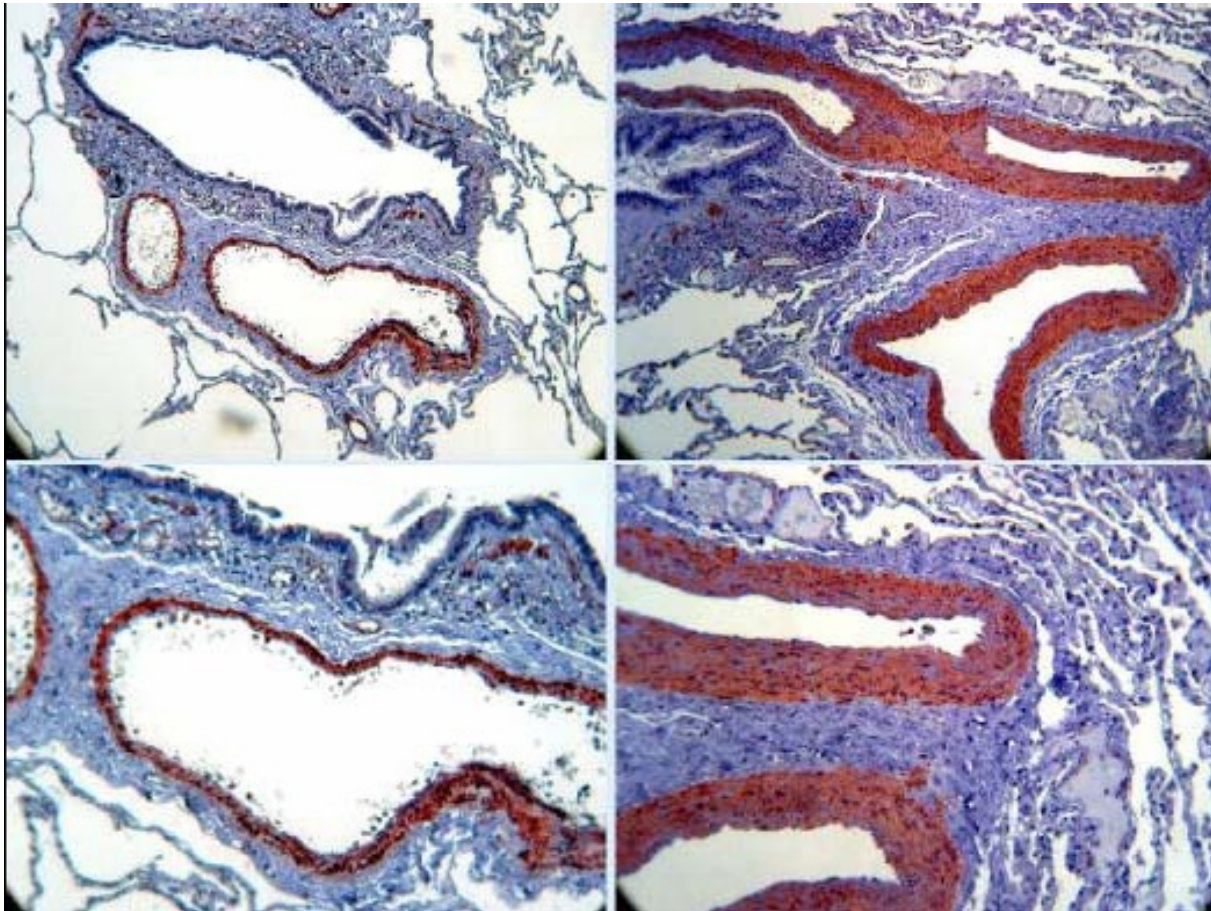
ALK1 = *activin receptor – like kinase type 1*, BMPR2 = *bone morphogenetic receptor type 2*  
 HIV = *human immunodeficiency virus*

### 1.1.4 Histologie

Die verschiedenen Formen pulmonaler Hypertonie äußern sich in histologischen Veränderungen, die insbesondere die Struktur des pulmonalen Gefäßsystems betreffen. Diese beruhen auf Umbauvorgängen in sämtlichen Schichten der Gefäßwand, beispielsweise zellulärer Hypertrophie, Hyperplasie und vermehrter Exposition von Extrazellulärer Matrix (ECM) [19-20]. Im Verlauf der Krankheit zeichnet sich eine Verengung des Gefäßlumens ab, beruhend auf einer Proliferation der Intima sowie einer Verdickung der Media, welche durch Hypertrophie und Hyperplasie von glatten Gefäßmuskelzellen zustande kommt (Abb. 1.1). Weiterhin finden Umbauvorgänge in der Adventitia statt, einerseits durch die Proliferation von Fibroblasten, andererseits durch Ablagerungen von ECM – Komponenten wie Elastin und Kollagen, welche zu einer Verminderung der arteriellen Dehnbarkeit führen [21-23].

Ein Kennzeichen von schwerer pulmonaler Hypertonie ist die Ausbildung einer als „Neointima“ bezeichneten Schicht aus Myofibroblasten und ECM, welche sich zwischen Endothel und Lamina elastica interna befindet [21]. Bereits die Ausbildung dieser Schicht trägt im Wesentlichen zur Reduzierung der Elastizität der Gefäßwand und zur Erhöhung des Gefäßwiderstandes bei. Der erhöhte Gefäßtonus wird weiterhin durch Muskularisierung von peripheren, normalerweise nicht – muskularisierten, Lungenarterien begünstigt [19-21].

Eine weitere für die PH spezifische histologische Veränderung stellen die sogenannten „plexiformen Läsionen“ dar [24]. Hierbei handelt es sich um Proliferationen von Endothelkanälen, die von einer Schicht aus Myofibroblasten, glatten Muskelzellen und Bindegewebsmatrix umgeben werden [12]. Von Endothelzellen der plexiformen Läsionen ist bekannt, dass sie den *vascular endothelium growth factor (VEGF)* exprimieren, welcher einen wichtigen Marker der Angiogenese darstellt [2, 24]. Als Stimulus für diese pathologischen Endothelzellproliferationen werden Hypoxie, Scherkräfte sowie Inflammation vermutet [21]. Weiterhin ist bekannt, dass diese Läsionen aus monoklonalen Zellen bestehen und auf Dauer zu einem Verschluss kleiner Pulmonalarterien führen [25-26].



**Abb. 1.1:** Pulmonale Arteriolen von gesunden Individuen (links) im Vergleich zu denen von PAH – Patienten (rechts) mit deutlicher Hypertrophie der Tunica media [27]

### 1.1.5 Pathophysiologie

Trotz wesentlicher Fortschritte in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Erforschung pulmonaler Hypertonie bleiben die genauen Initiatoren der pathophysiologischen Vorgänge weiterhin unbekannt. Dennoch steht fest, dass es sich um eine multifaktorielle Genese der Krankheit handelt. Der erhöhte pulmonal – vaskuläre Widerstand wird durch unterschiedliche Vorgänge wie Vasokonstriktion, Umbau der Pulmonalgefäße, Inflammation und Thrombosen maßgeblich verursacht [2], wobei die Vasokonstriktion als einer der am frühesten stattfindenden Pathomechanismen vermutet wird [28].

Ursache der pathologischen Gefäßverengung scheint eine endotheliale Dysfunktion und ein daraus resultierendes Ungleichgewicht zwischen vasokonstriktiven und vasodilatativen Mediatoren zu sein [29]. Diese Mediatoren werden normalerweise vom intakten Endothel in einem bestimmten Verhältnis freigesetzt und sind grundlegend für die pulmonale Hämodynamik verantwortlich.



#### **1.1.5.1 Prostazyklin**

Prostazyklin, ein Derivat der Arachidonsäure, gilt als einer der potentesten Vasodilatoren und wird physiologischerweise von Endothelzellen gebildet. Es bewirkt über Stimulation der Adenylatzyklase eine vermehrte *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) - Produktion. Durch diesen Botenstoff vermitteln Prostazykline (wie z.B. Prostaglandin I<sub>2</sub>) eine Vasodilatation und hemmen gleichzeitig sowohl die Thrombozytenaggregation als auch die pathologische Proliferation glatter Muskelzellen [30-31]. Bei Patienten mit PH wurde eine verminderte Expression der Prostaglandin I<sub>2</sub> – Synthase festgestellt, welche in herabgesetzten Konzentrationen dieses Vasodilators resultierte [23-32]. Weiterhin konnte bei PAH – Patienten eine verminderte Menge von Prostazyklin – Metaboliten im Urin nachgewiesen werden [33].

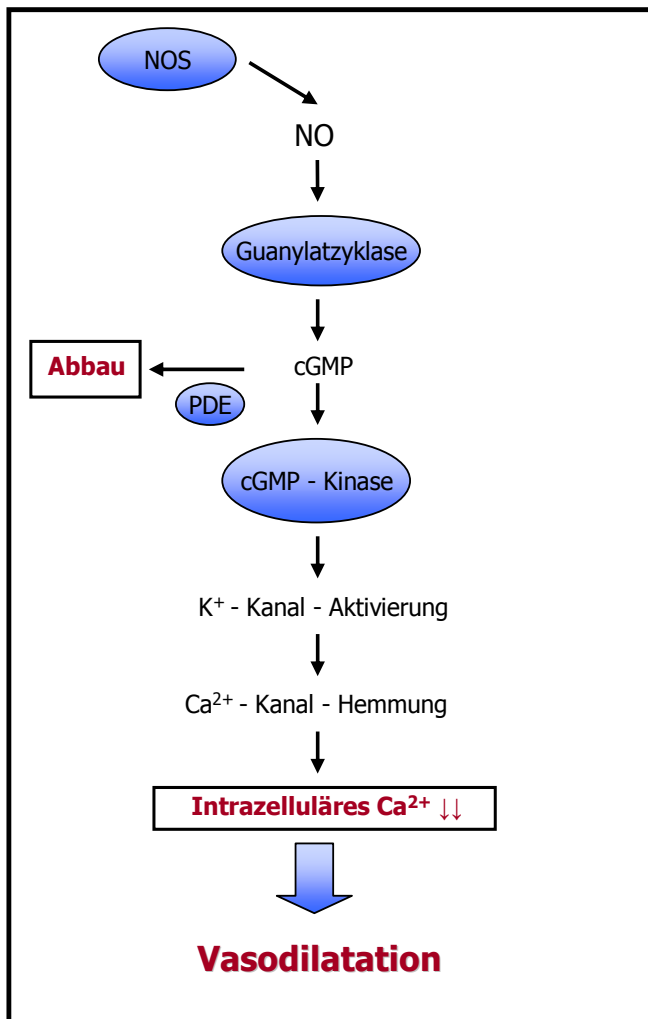
#### **1.1.5.2 Endothelin – 1 (ET - 1)**

Das ebenfalls von Endothelzellen sezernierte ET – 1 besitzt einen stark vasokonstriktorischen Effekt und stimuliert zudem die Proliferation glatter Muskelzellen [34-36]. Es vermittelt seine Wirkung durch Bindung an zwei verschiedene G – Protein – gekoppelte Rezeptoren (ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>) [37]. Im Rahmen verschiedener Studien wurden sowohl in der Lunge als auch im Plasma von PH – Patienten erhöhte ET – 1 – Spiegel gefunden, was darauf hinweist, dass ET – 1 zu den oben genannten Gefäßumbauvorgängen und zur Erhöhung des pulmonal – vaskulären Widerstandes beiträgt [38-41].

#### **1.1.5.3 Stickstoffmonoxid (NO)**

Einen der wichtigsten physiologischen Vasodilatoren stellt das Stickstoffmonoxid (NO) dar. Es wurde erstmals im Jahr 1980 als *endothelium derived growth factor* (ERDF) im Rahmen einer Studie beschrieben, in der sich Existenz und gefäßerweiternde Wirkung dieses Faktors herausstellten [42]. Sieben Jahre später wurde in mehreren Untersuchungen erforscht, dass NO für diese Wirkung an Gefäßwänden verantwortlich ist und physiologischerweise von Endothelzellen sezerniert wird [43-44].

Stickstoffmonoxid wird im Endothel aus der Aminosäure L – Arginin synthetisiert [45]. Diese Reaktion wird durch eine Gruppe von Enzymen, den NO – Synthetasen (*nitric oxide synthase* = *NOS*) katalysiert, welche in drei verschiedenen Isoformen im Lungengewebe exprimiert werden [23].



**Abb. 1.2:** Signaltransduktion durch NO, modifiziert nach [1]

NO stimuliert in glatten Gefäßmuskelzellen die lösliche Guanylatzyklase, ein heterodimeres Molekül, welches die Bildung des Botenstoffes *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) induziert. cGMP fungiert nun als sog. *second messenger* und trigert seinerseits über Kalium – Kanal – Aktivierung und Kalzium – Kanal – Hemmung eine Verminderung der intrazellulären Kalzium – Konzentration (Abb. 1.2). Durch die Aufnahme von  $\text{Ca}^{2+}$  in das Sarkoplasmatische Retikulum wird ein verminderter Tonus der glatten Muskelzelle bewirkt und es kommt zur Vasodilatation. Die Wirkung von NO kann durch Phosphodiesterasen limitiert werden, welche den Abbau des Botenstoffes

cGMP katalysieren [1]. Neben vasodilatatorischen Effekten sowohl im pulmonalen als auch im systemischen Gefäßsystem entfaltet NO seine Wirkung als Thrombozytenaggregationshemmer, Regulator von Immunreaktionen und Neurotransmitter [17, 46]. Verschiedene Studien ergaben, dass bei Patienten mit PH eine verminderte Expression der NO – Synthetasen vorlag [47]. Außerdem wurden günstige Effekte durch inhalatives NO im Bezug auf Sauerstoffverbrauch und pulmonale Hämodynamik bei PH – Patienten beobachtet [48-49].

#### **1.1.5.4 Weitere Mediatoren pulmonaler Hämodynamik**

**Kalium – Kanäle:** Bisher sind neun verschiedene Arten spannungsabhängiger Kaliumkanäle bekannt, von denen einige als Mediatoren bei hypoxischer pulmonaler Hypertonie fungieren sollen [19]. Diese Kanäle befinden sich in den glatten Gefäßmuskelzellen der pulmonalen Strombahn und induzieren über eine Erniedrigung der zytosolischen Kalzium – Konzentration eine Relaxation der Muskelzelle und somit eine Dilatation des Gefäßes. Eine Hypoxie wirkt hemmend auf diese  $K^+$  - Kanäle und führt zu Vasokonstriktion [19, 23]. Verschiedene Untersuchungen zeigten eine verminderte Expression von Kalium – Kanälen in glatten Gefäßmuskelzellen der Lungenarterien bei Patienten mit PH sowie bei Ratten mit Hypoxie – induzierter PH [50-51].

**Serotonin (5 – Hydroxytryptamin, 5 - HT):** 5 – HT übt stark vasokonstriktive und mitogene Effekte auf den pulmonalen Kreislauf aus. Es vermittelt seine Wirkung über 5 – HT<sub>1B</sub> – Rezeptoren und induziert über diesen Weg Hypertrophie und Hyperplasie von glatten Gefäßmuskelzellen [23]. Dass Serotonin eine mögliche Rolle in der Pathogenese von pulmonaler Hypertonie spielt, zeigten Untersuchungen, die erhöhte Spiegel an 5 – HT im Plasma von PH – Patienten feststellten [52-53]. Weiterhin wird vermutet, dass Appetitzügler wie Aminorex®, denen ebenfalls eine Rolle in der Entstehung pulmonaler Hypertonie zugesprochen wird, in der Lage sind, lokale und zirkulierende 5 – HT – Spiegel zu erhöhen [19, 54].

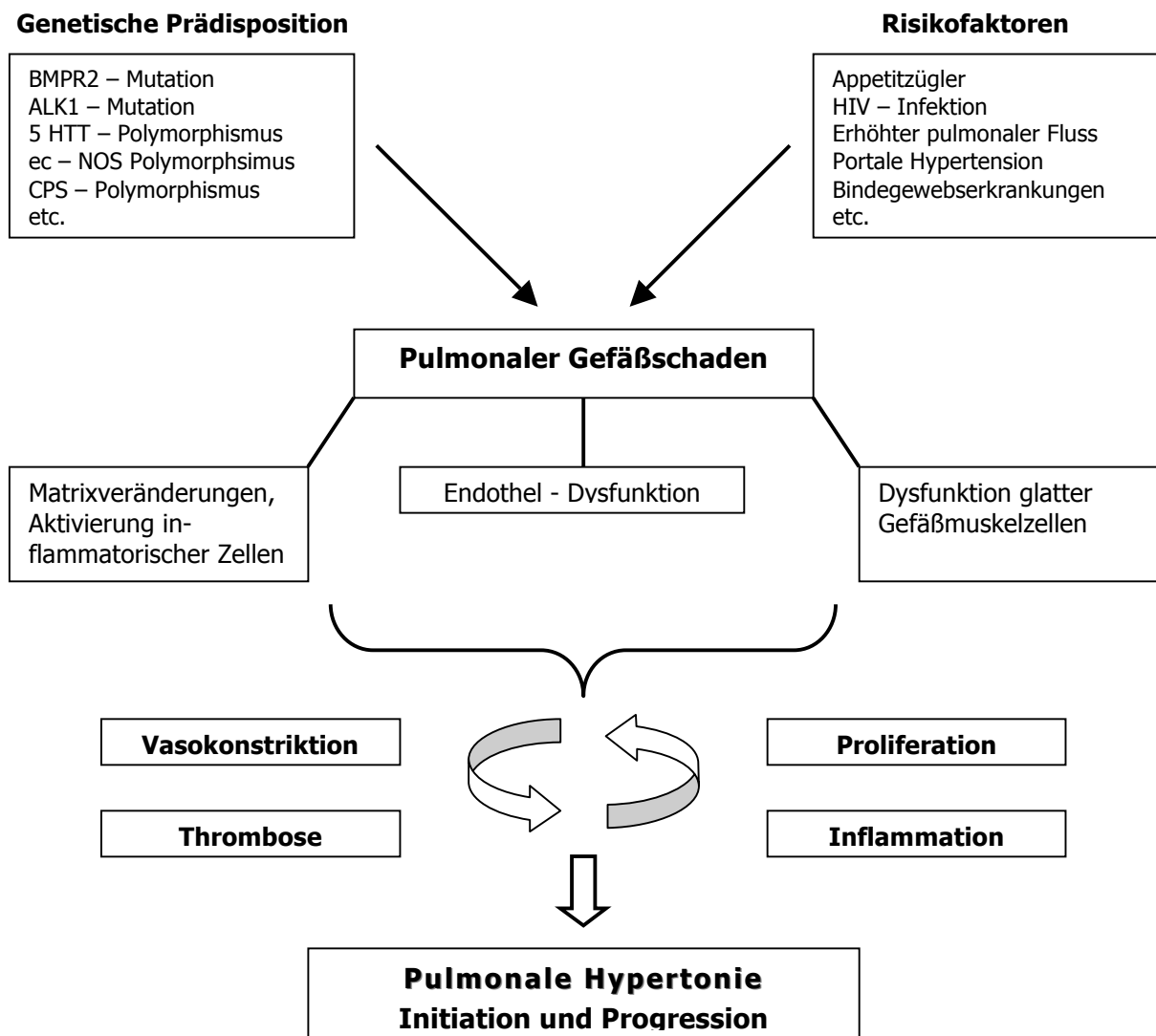
#### **1.1.6 Pathogenese**

Obwohl die Pathogenese der PH nicht sicher geklärt ist, gehen die meisten Theorien zur Entstehung der Erkrankung von einer Interaktion zwischen genetischer Prädisposition und möglichen Risikofaktoren aus (Abb. 1.3). Risikofaktoren können Medikamente und Chemikalien, weitere Grunderkrankungen oder verschiedene Phänotypen wie Alter oder Geschlecht einschließen.

Zu den sicheren mit PH assoziierten Risiken gehören beispielsweise die Einnahme von Appetitzüglern (Aminorex®, Fenfluramin®) oder toxischem Rapsöl, aber auch dem Missbrauch von Amphetaminen wird die Entstehung pulmonaler Hypertonie zugeschrieben [55]. Weiterhin begünstigen eine begleitende HIV – Infektion, portale Hypertension, Bindegewebserkrankungen und vermutlich auch Schwangerschaft sowie

systemische Hypertension das Auftreten dieser Krankheit [3]. Die Rolle möglicher weiterer Risikofaktoren wie Asplenie, Sichelzellanämie oder chronisch myeloproliferative Krankheiten wird momentan erforscht [56-58].

Auch genetische Prädispositionen für das Auftreten von PH werden vermutet. Es wurden heterozygote Mutationen im *bone morphogenic protein receptor 2* (BMPR 2) - Gen bei PH – Patienten identifiziert, welche vermutlich die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen induzieren und dadurch zur Pathogenese der PH beitragen [59-61]. Weiterhin existieren Polymorphismen bestimmter Gene (*serotonin transporter gene* (5HTT), *nitric oxide synthase* (ec – NOS) und *carbaryl – phosphate synthetase* (CPS) gene), von denen ebenfalls gemutmaßt wird, dass sie die Entstehung einer pulmonalen Druckerhöhung begünstigen [62-64].



**Abb. 1.3:** Pathogenese pulmonaler Hypertonie. BMPR2: bone morphogenic receptor protein 2 gene, ALK1: activin – receptor – like kinase 1, 5 HTT: serotonin transporter gene, ec – NOS: nitric oxide synthase gene, CPS: carbaryl – phosphate synthetase gene. Modifiziert nach [3]

### **1.1.7 Klinik**

Die Frühsymptome pulmonaler Hypertonie sind unspezifisch und äußern sich in Belastungsdyspnoe, Leistungsintoleranz und Müdigkeit. Daher ist die Krankheit schwer zu diagnostizieren und vom Beginn der Symptome bis zur endgültigen Diagnosestellung vergehen im Schnitt rund zwei Jahre. Laut einer Studie, basierend auf dem Patientenregister des NIH aus den USA, wiesen 60% der PH – Patienten Dyspnoe, 20% Müdigkeit und 12% Synkopen als Erstmanifestation der PH auf. Beinödeme und thorakale Schmerzen konnten ebenfalls als Frühsymptome gefunden werden, kamen aber eher selten vor (3% und 7%). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jedoch litten bereits 98% der Patienten unter Dyspnoe, 73% unter Müdigkeit und 36% unter rezidivierenden Synkopen. Auch thorakale Schmerzen und Beinödeme traten dann mit 47% und 33% regelmäßig auf, nur 10% der Patienten äußerten ein Raynaud - Phänomen [4]. Zumeist traten diese Symptome bei Belastung in Erscheinung, äußerten sie sich schon in Ruhe, konnte man von bereits fortgeschrittenen und schwerwiegenden Fällen pulmonaler Hypertonie ausgehen.

### **1.1.8 Diagnostik**

Aufgrund der bereits oben erwähnten unspezifischen Symptomatik pulmonaler Hypertonie ist ein genauer und ausführlicher Therapiealgorithmus zur Detektion der Krankheit notwendig. Im Mittel sind die Patienten bei Diagnosestellung 36 bis 50 Jahre alt, wobei die Werte je nach Studie stark variieren [4, 65].

Schon bei der körperlichen Untersuchung lässt sich bei einem Großteil (93%) der Patienten auskultatorisch ein gespaltener 2. Herzton durch Betonung der Pulmonalis-komponente wahrnehmen [4]. Sollte eine Trikuspidalklappeninsuffizienz vorliegen, äußert sich diese durch ein systolisches Geräusch mit punctum maximum über dem 3. – 5. ICR links parasternal.

Im Anschluss an Anamnese und körperliche Untersuchung sollten Verfahren zur Bestätigung der Diagnose erfolgen.

#### **1.1.8.1 Elektrokardiogramm (EKG)**

Das EKG stellt eines der wichtigsten Basisdiagnostika bei Verdacht auf PH dar. 83% der Patienten mit PAH zeigen pathologische Befunde wie rechtsventrikuläre Hypertrophie, einen (überdrehten) Rechtstyp sowie einen inkompletten oder kompletten Rechtsschenkelblock [66]. Trotzdem ist das EKG aufgrund ungenügender Spezifität und Sensitivität nicht als alleiniges Mittel zur Diagnosesicherung geeignet [67].

#### **1.1.8.2 Thoraxaufnahme**

Im Rahmen der Basisdiagnostik jeder PH sollte auch die Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen durchgeführt werden. 90% der Patienten mit IPAH zeigen abnormale Befunde wie dilatierte zentrale Lungenarterien, ein dilatiertes Pulmonalissegment sowie einen verbreiterten Transversaldurchmesser des Herzens [4]. Rechts – atriale und – ventrikuläre Verbreiterung können ebenfalls mittels Thoraxaufnahme beobachtet werden.

#### **1.1.8.3 Transthorakale Echokardiographie**

Die Transthorakale Doppler – Echokardiographie (TTE) stellt die wichtigste nicht-invasive Screening – Methode zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose PH dar. Durch dopplersonographische Messung des Trikuspidalreflux – Jets, der bei der Mehrzahl von PH – Patienten zu beobachten ist [68], kann der systolische pulmonal – arterielle Druck ( $PAP_{sys}$ ) abgeschätzt werden. In Studien konnte belegt werden, dass zwischen den dopplersonographisch und per Rechtsherzkatheter invasiv gemessenen Werten des systolischen pulmonal – arteriellen Druckes eine signifikante Korrelation besteht [69]. Dennoch werden mit dem TTE des öfteren falsch positive Befunde erhoben [70], da die  $PAP_{sys}$  – Werte geschätzt und daher nicht so exakt sind, wie diejenigen, die mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung erhoben werden. Insgesamt ist die Echokardiographie bedeutend für die Bestätigung des Verdachts einer vorliegenden PH. Weiterhin lässt diese Untersuchung Prognosen über den Schweregrad sowie die möglichen Ursachen der Erkrankung zu, da rechts – bzw. linksventrikuläre Funktion, Klappenanomalien, mögliche Shunts und die rechtsventrikuläre Auswurf fraktion beurteilt werden können [71-72].

#### **1.1.8.4 Belastungsuntersuchungen**

Zur Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungskapazität und des Schweregrades einer PH stehen der Sechs – Minuten – Gehtest und die Spiroergometrie zur Verfügung.

Der Sechs – Minuten – Gehtest ist technisch einfach durchzuführen und kostengünstig [73]. Die zurückgelegte Distanz sowie Werte arterieller Sauerstoffsättigung gelten als Prädiktoren für das Überleben bei PH [74-75].

Aufwändiger dagegen ist die Durchführung der Spiroergometrie, die der Beurteilung von Schweregrad, Prognose und Verlauf der Krankheit dient. Hinsichtlich der Prognose ist die maximale Sauerstoffaufnahme (peak  $\text{VO}_2$ ) von Bedeutung [76]. Weiterhin zeigen PAH – Patienten typischerweise einen verminderten Anstieg des Sauerstoffpuls unter Belastung, ein reduziertes  $\text{VO}_2$  – Ratio und eine herabgesetzte anaerobe Schwelle.

#### **1.1.8.5 Lungenfunktionstestung**

Die Lungenfunktionsuntersuchung zeigt bei IPAH – Patienten in der Regel einen Normalbeund, eine moderate Restriktion bzw. leichte periphere Atemwegsobstruktion können jedoch auch auftreten [77]. Meist findet sich bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine verminderte Diffusionskapazität für Carbonmonoxid ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ ). In Folge alveolärer Hyperventilation ist der  $\text{PaCO}_2$  erniedrigt, während der  $\text{PaO}_2$  individuell verschieden und oft erniedrigt ist [3].

#### **1.1.8.6 Ventilations – Perfusionsszintigraphie**

Die Ventilations – Perfusions (V/Q) Szintigraphie stellt eines der wichtigsten diagnostischen Mittel zur Identifizierung und Differenzierung der CTEPH dar. Bei dieser thrombo – embolischen Form der PH zeigen sich Perfusionsdefekte bei normaler Ventilation und ein daraus resultierendes V/Q – Missverhältnis. Die V/Q – Szintigraphie erweist sich mit einer Sensitivität von 90 – 100 % und einer Spezifität von 94 – 100% als zuverlässige Diagnostik zur Unterscheidung zwischen IPAH und CTEPH [78].

#### **1.1.8.7 Computertomographie (CT)**

Die *High resolution CT* (HR - CT) wird zum Ausschluss interstitieller Lungenerkrankungen durchgeführt. Mittels dieser Untersuchung können verdickte Interlobularsepten als Hinweis auf eine pulmonale venookklusive Erkrankung sowie zentrilobuläre interstitielle Verdichtungen bei pulmonal kapillärer Hämangiomatose und PVOD identifiziert werden. Weiterhin können Lymphadenopathien, pleurale Verschattungen und Emphyseme durch die HR - CT diagnostiziert werden [79].

Eine CT in Spiraltechnik ist indiziert, wenn sich in der V/Q – Szintigraphie segmentale oder subsegmentale Perfusionsdefekte mit normaler Ventilation zeigen. Unterschieden werden die zentrale und periphere Form der CTEPH. Hinweise für ein chronisch thromboembolisches Geschehen als Ursache der PH sind komplette Verschlüsse von Pulmonalarterien, Füllungsdefekte mit Thromben oder Stenosen, welche per Spiral – CT identifiziert werden können [80-81].

#### **1.1.8.8 Pulmonalisangiographie**

Die Pulmonalisangiographie wird heutzutage nur noch im Rahmen der Diagnostik einer CTEPH verwendet und ist hierbei für die Planung einer anstehenden pulmonalen Endarteriektomie (PEA) oft gefordert [78].

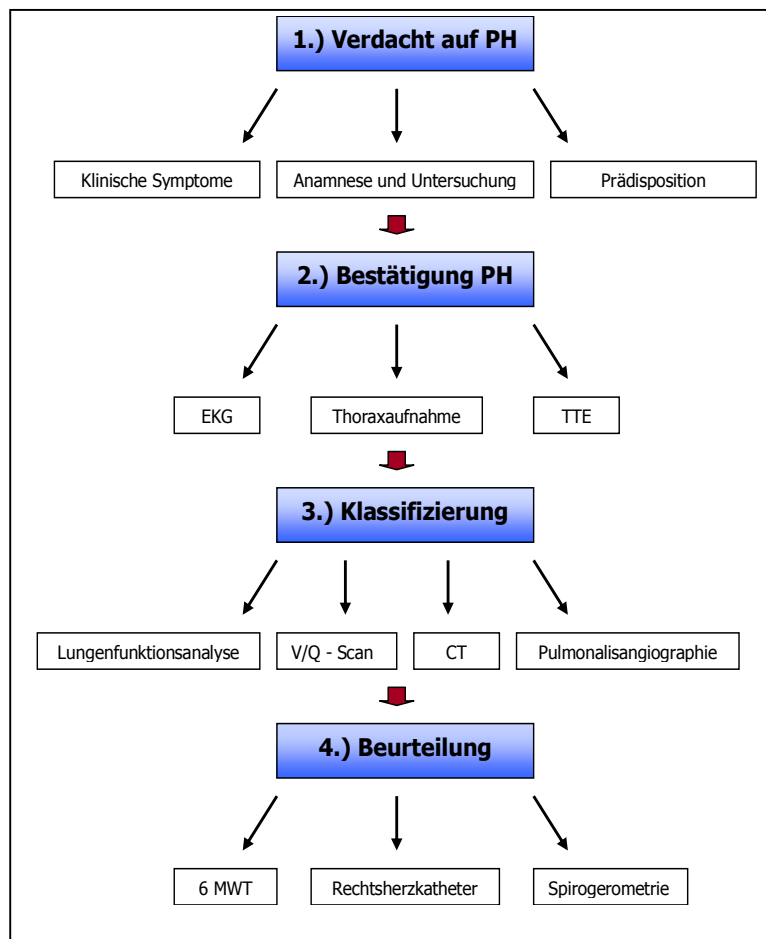
#### **1.1.8.9 Rechtsherzkatheteruntersuchung**

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer PH und wurden in den vorangegangenen Basisuntersuchungen wie Echokardiographie, EKG und Lungenfunktion manifeste Hinweise für diese Erkrankung gefunden, besteht die Indikation für eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Bestätigung der Diagnose. Hierbei können sowohl der Schweregrad als auch das Ansprechen auf eine eventuelle medikamentöse Therapie mittels pharmakologischer Testung evaluiert werden. Des weiteren können Linksherzkrankungen als Ursache der PH durch Bestimmung des pulmonal – kapillären Verschlussdruckes (PAWP) oder potentiell korrigierbare Rechts – Links – Shunts mittels Rechtsherzkatheter diagnostiziert werden [17]. Die hämodynamischen Parameter, welche im Verlauf der Rechtsherzkatheteruntersuchung eruiert werden, sind von prädiktiver Bedeutung für das Fortschreiten und den Schweregrad der Erkrankung. Somit sprechen ein erhöhter pulmonal – vaskulärer Widerstand, ein erhöhter pulmonal – arterieller Druck (PAP) sowie ein reduziertes Herzzeitvolumen für eine schlechte



Prognose [82]. Vor Start einer medikamentösen Therapie der PH sollte immer eine pharmakologische Testung im Rahmen der Katheteruntersuchung durchgeführt werden. Sie dient der Identifizierung von Patienten, die auf eine Therapie mit Kalziumantagonisten ansprechen und potentiell von ihr profitieren. Hierbei wird meistens inhalatives NO verwendet, welches die Wirkungsweise von Kalziumantagonisten imitiert. Als sogenannte „Responder“ werden diejenigen PH – Patienten bezeichnet, welche unter Inhalation von Stickstoffmonoxid eine akute Abnahme des PAP um mehr als 10 mmHg mit Erreichen eines  $\text{PAP} \leq 40 \text{ mmHg}$  bei Normalisierung des Herzminutenvolumens aufweisen [83]. Jedoch entscheidet letztlich das klinische Ansprechen und die Verbesserung des subjektiven Empfindens der Patienten über die Relevanz einer akuten „Response“.

Insgesamt stellt der Rechtsherzkatheter eine in der Diagnostik der PH unentbehrliche Untersuchung dar, die von allen bereits genannten Verfahren die größte Sensitivität und Spezifität aufweist.



**Abb. 1.3:** Schema zur Vor-gangsweise der Diagnostik pulmonaler Hypertonie. Nachdem Anamnese und körperliche Untersuchung einen Verdacht auf Lungenhochdruck ergeben, sollen Basisuntersuchungen wie Elektrokardiogramm, transthorakale Echokardiographie und eine Röntgenaufnahme des Thorax den Verdacht bestätigen. Zur genaueren Bestimmung der Art der pulmonalen Hypertonie dienen nun weiterführende Untersuchungen wie CT, Pulmonalisangiographie, Lungenfunktionsanalyse und Ventilations – Perfusionsszintigraphie (V/Q – Scan). Letztendlich sollte zur sicheren Diagnosestellung stets eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt werden.

### 1.1.9 Therapie

Trotz einer mittlerweile breiten Auswahl von Therapiemöglichkeiten auf dem Gebiet der PH ist eine Heilung der Krankheit bis heute noch nicht möglich. Verschiedene Pharmaka helfen Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit sowie die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern [66].

In der medikamentösen Therapie sind bislang Prostazykline, Endothelinrezeptor – Antagonisten sowie Phosphodiesterase – 5 – Hemmer zugelassen, welche sich alle durch ihre vasodilatativen Effekte auf das pulmonale Gefäßsystem auszeichnen.

Ein Leitfaden zur Therapie pulmonaler Hypertonie stellt Abbildung 1.4 dar.

#### 1.1.9.1 Basistherapeutika

In der Behandlung der PH werden folgende Basistherapeutika angewendet:

**Antikoagulantien:** Indikation für eine orale Antikoagulation besteht generell bei Patienten mit IPAH, Kollagenose-, HIV- und Appetitzügler – assoziierter PAH sowie bei PVOD und PCH [66, 84-85]. Patienten mit CTEPH sollten aufgrund der Pathogenese der Krankheit lebenslang antikoaguliert werden, solange keine Kontraindikationen vorliegen. Der Einsatz von Warfarin® zeigte in Beobachtungsstudien einen lebensverlängernden Effekt [86], außerdem soll es vor Thrombosen und pulmonalen Embolien schützen. Entsprechend den derzeit geltenden Richtlinien sollte bei einer Therapie mit Antikoagulantien der INR (*international normalized ratio*) dauerhaft zwischen 1,5 und 2,0 (in einigen Zentren auch 2,0 und 3,0) liegen [87].

**Diuretika:** Einige Patienten mit PH entwickeln im Verlauf eine dekompenzierte Rechtsherzinsuffizienz. Diese äußert sich durch Flüssigkeitsretention welche zu einem erhöhten zentral – venösen Druck, peripheren Ödemen oder Aszites führen kann. Um die Symptome zu lindern, werden diese Patienten zumeist mit Diuretika (bevorzugt Schleifendiuretika) behandelt [88].

**Digitalispräparate:** Diese Medikamente werden zur Therapie von Rechtsherzversagen sowie bei supraventrikulären Tachyarrhythmien eingesetzt. Der kurzzeitige Einsatz von Digoxin bei IPAH resultiert in einem milden Anstieg des Herzzeitvolumens und einer signifikanten Reduktion zirkulierender Norepinephrin – Spiegel [89]. Da keine Studien zur Langzeittherapie mit Digitalispräparaten existieren, besteht keine einheitliche Empfehlung zum Einsatz dieser Präparate bei PH.

**Sauerstoff:** Die Indikation für eine Sauerstofflangzeittherapie richtet sich nach der Sauerstoffsättigung im Blut (sie sollte generell über 90% liegen) und ist zusätzlich in den Leitlinien der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie) festgelegt [90].

### 1.1.9.2 Kalziumkanalantagonisten

Kalziumkanalantagonisten haben sich in mehreren klinischen Studien als wirksam und lebensverlängernd im Einsatz bei Patienten mit IPAH erwiesen [91-92]. Problematisch bei dieser Gruppe von Pharmaka ist jedoch, dass sich nur wenige PH – Patienten im Vasoreaktivitätstest als „responder“ (siehe 1.1.8.9) und somit als geeignet für diese Therapieform erweisen. Sitbon et al. stellten 2005 anhand einer klinischen Studie mit 557 IPAH – Patienten dar, dass weniger als 10% (70 Patienten) vasoreaktives Verhalten nach Inhalation von NO oder intravenösem Epoprostenol zeigten. Von diesen 70 Patienten wiederum fand sich bei nur 38 Patienten eine langzeitige Verbesserung der Symptome. Diese als „long – term responders“ bezeichnete Gruppe wurde definiert über eine Verbesserung des Krankheitsbildes nach mindestens einem Jahr Monotherapie mit Kalziumkanalantagonisten auf die NYHA – Klassen I oder II. Obwohl insgesamt nur wenig PH – Patienten (6,8%) langfristig von einer Therapie mit Kalziumkanalantagonisten profitieren, zeigten sich bei den „responders“ Verbesserungen der Hämodynamik sowie eine lebensverlängernde Wirkung [83].

Als Präparate werden Nifedipin (120 – 240 mg/d) und Diltiazem (240 – 720 mg/d), alternativ auch Amlodipin eingesetzt [91]. Zusätzlich kann in einigen Fällen die Gabe von Digoxin oder Diuretika die möglichen Nebenwirkungen dieser Präparate lindern [93].

### 1.1.9.3 Prostazykline

PAH – Patienten zeigen charakteristischerweise eine Unterproduktion von Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>), welches vasodilatatorische und antiproliferative Effekte aufweist [33].

**Epoprostenol (Flolan®):** Dieses Medikament wird in vielen Ländern als Standardtherapie der schweren PAH (NYHA III – IV) eingesetzt, spielt in Deutschland jedoch eine untergeordnete Rolle, da es nicht zugelassen ist. Epoprostenol wird aufgrund seiner außerordentlich kurzen Halbwertszeit (3 – 5 min) kontinuierlich intravenös über Infusionspumpen und zentral – venöse Katheter verabreicht.

In einer multizentrischen, prospektiven Studie über 12 Wochen wurde eine zusätzliche Epoprostenolgabe mit der konventionellen Therapie bei 81 Patienten mit schwerer IPAH verglichen. Ergebnis war, dass bei den 41 Patienten mit Standard – und Epoprostenoltherapie verglichen mit den 40 Patienten ohne zusätzliche Prostazyklin – Gabe Verbesserungen bezüglich Belastbarkeit, Lebensqualität, Hämodynamik und Lebenserwartung beobachtet werden konnten [94]. Epoprostenol ist das einzige Medikament, für das ein lebensverlängernder Effekt bei PH belegt ist. In einer weiteren Studie bezüglich einer Epoprostenol – Infusion bei PAH – Patienten assoziiert mit Sklerodermie zeigten sich ebenfalls positive Auswirkungen der Therapie auf Hämodynamik und körperliche Belastbarkeit [95]. Zwei zusätzliche Beobachtungsstudien wiesen auf einen lebensverlängernden Effekt unter Epoprostenol – Therapie hin [96-97]. Eine Langzeittherapie sollte bei Dosen von 2 bis 4 ng/kg/min beginnen und optimalerweise bis auf Werte zwischen 20 und 40 ng/kg/min auftitriert werden [3]. Limitiert wird dieser Therapieplan durch Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen und Aszites. Ebenso können septische und thrombotische Komplikationen durch den zentralvenösen Zugang sowie akute Unterbrechung der kontinuierlichen Zufuhr durch Ausfall der Pumpe vorkommen.

**Trepostinil:** Dieses Präparat weist im Gegensatz zu Epoprostenol eine längere Halbwertszeit auf und kann dadurch sowohl intravenös als auch subkutan appliziert werden. In einer großen weltweiten doppelblind randomisierten Studie mit 470 PAH – Patienten konnte unter subkutaner Trepostinil – Therapie über 12 Wochen eine dosisabhängige leichte, aber signifikante Verbesserung der Gehstrecke im Sechs – Minuten – Gehtest (+ 16 Meter) sowie der hämodynamischen Messgrößen festgestellt werden [98]. Zwei weitere Untersuchungen zeigten einen positiven Einfluss des Medikaments auf Belastbarkeit und Hämodynamik [99-100]. In allen Studien konnte kein Einfluss auf das Überleben festgestellt werden.

Auch die Trepostinil – Therapie wird durch zahlreiche Nebenwirkungen limitiert, laut generellen Empfehlungen wird das Präparat aber bei PAH – Patienten der NYHA – Klassen II bis IV angewendet.

**Iloprost:** Iloprost kann sowohl intravenös als auch inhalativ (Ventavis®) verabreicht werden. Eine untergeordnete Rolle spielt die intravenöse Gabe, wird aber durchaus als Alternative zu Epoprostenol verwendet, da Iloprost sich in mehreren Untersuchungen als ebenso wirksam erwies [101-102].

Eine inhalative Therapie hat zum Vorteil, dass sie selektiv ausschließlich auf die pulmonale Zirkulation wirkt und nur wenig systemische Nebenwirkungen hervorruft. Eine einmalige Inhalation von Iloprost resultiert in einer Reduktion des mPAP um etwa 10 bis 20%, anhaltend für 45 bis 60 Minuten [103]. Diese relativ kurze Wirkung erfordert häufige Inhalationen (6 bis 9 mal pro Tag).

Eine randomisierte, multizentrische Studie verglich eine tägliche mehrmalige Iloprost - Therapie mit einer Placebo – Therapie bei Patienten mit CTEPH und PAH. Hierbei stellten sich eine verbesserte Leistungsfähigkeit und Lebensqualität lediglich bei IPAH – Patienten heraus [104]. In einer weiteren Langzeituntersuchung von 76 IPAH – Patienten der NYHA – Gruppen II und III wurden Überlebensraten unter Iloprost – Therapie von 53% nach einem und 29% nach zwei Jahren evaluiert. Nur eine Minderheit von Patienten profitierte subjektiv von der angewendeten Therapie [105]. Im Jahr 2006 wurde inhalatives Iloprost auf eine mögliche Kombination mit einer bestehenden Bosentan – Therapie untersucht. Hierbei wurden gute Ergebnisse erzielt, da sich sowohl die NYHA – Klasse, als auch hämodynamische Parameter verbesserten [106]. Generell wird inhalatives Iloprost bei PAH – Patienten der NYHA – Klassen III und IV empfohlen.

**Beraprost:** Dieses Medikament ist das erste oral applizierbare Prostazyklinanalogon. Es ist in Korea und Japan zugelassen und in Europa daher von untergeordneter Bedeutung. Laut einer doppelblinden Studie mit 130 Patienten mit sowohl primärer als auch sekundärer pulmonaler Hypertonie in Europa zeigte eine Behandlung mit Beraprost eine marginale, jedoch statistisch signifikante Erhöhung der erreichten Strecke im Sechs – Minuten – Gehtest [107]. In einer weiteren Untersuchung konnte über einen Zeitraum von 12 Monaten kein sichtlicher Unterschied zwischen Beraprost und Placebo festgestellt werden [108].

#### **1.1.9.4 Phosphodiesterase – 5 – Hemmer**

Sildenafil (Viagra®, Revatio®) wird aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf das Enzym Phosphodiesterase 5 zur Behandlung erektiler Dysfunktion eingesetzt. Es erhöht den Effekt von zirkulierendem NO durch Hemmung des Abbaus von cGMP [109]. Dieser Effekt induziert einerseits pulmonale Vasodilatation, andererseits antiproliferative Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen [110].

Eine große Anzahl von Studien zur Wirksamkeit von Sildenafil wiesen einen hochsignifikanten Effekt auf Belastbarkeit und Lebensqualität von Patienten mit PAH [111-115], CTEPH [116-117] und PH aufgrund von Lungenerkrankungen [118] auf. Bei einer empfohlenen Tagesdosis von 3 mal 20 mg Sildenafil oral konnten sowohl hämodynamisch als auch belastungstechnisch deutliche Verbesserungen erzielt werden. Bei wenigen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Sehstörungen gilt das Medikament als gut verträglich. Es kann ebenfalls in Kombination mit Prostanoiden [119-120] und Bosentan [121] positive Therapieeffekte erzielen.

Laut neueren Untersuchungen zeigte sich auch der Phosphodiesterase – 5 – Hemmer Tadalafil als wirksam im Einsatz bei PAH [122].

#### **1.1.9.5 Endothelin – 1 – Rezeptor – Antagonisten**

ET – 1 entfaltet seine vasokonstriktorische sowie mitogene Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen über zwei Rezeptoren (ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>). Diese Rezeptoren sind Angriffsort für ET – 1 - Rezeptor – Antagonisten, welche bei PH eingesetzt werden.

**Bosentan:** Als dual selektiver Endothelin – Rezeptor – Antagonist übt Bosentan (Tracleer®) seine Wirkung sowohl am ET<sub>A</sub> – als auch am ET<sub>B</sub> – Rezeptor aus. Die erste doppelblinde placebo – kontrollierte Studie, die bezüglich der Therapieerfolge von Bosentan durchgeführt wurde, zeigte positive Ergebnisse. Sowohl die erreichte Strecke im Sechs – Minuten – Gehtest, also auch Hämodynamik zeigten deutliche Verbesserung [123]. In eine weitere Studie wurden 213 PH – Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von wenigstens 16 Wochen unter Bosentantherapie beobachtet. Es resultierten ebenfalls bessere Werte im Belastungstest, außerdem wurde das Risiko für eine klinische Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten gesenkt [124]. In zwei Untersuchungen bezüglich eines möglichen Einflusses von Bosentan auf das Überleben bei Patienten mit PH zeigten sich prognostisch günstige Ergebnisse. McLaughlin et al. veröffentlichten Überlebensraten von 96% nach einem und 89% nach zwei Jahren und auch Sitbon et al. postulierten verbesserte Überlebensraten unter Bosentantherapie [125-126]. In einer neueren multizentrischen Untersuchung aus dem Jahr 2006 konnte belegt werden, dass das Präparat bei Eisenmenger – Patienten der NYHA – Klasse III PVR und mPAP senken und die körperliche Belastbarkeit verbessern kann [127].

Bosentan gilt als hepatotoxisch aufgrund einer reversiblen Hemmung der Gallensalz – Transportpumpe [128]. Erhöhte Transaminasen treten dosisabhängig allerdings nur bei etwa 10% der Patienten auf und zwingen in ca. 3 – 5% der Fälle zum Absetzen des Medikaments. Daher müssen unter Langzeittherapie monatliche Transaminasenkontrollen durchgeführt werden, um eine Dosisanpassung frühzeitig in Betracht zu ziehen. Bosentan ist seit 2002 in Europa zur Behandlung von Patienten mit PAH im NYHA – Stadium III zugelassen [129].

**Ambrisentan (Letairis®):** Der ET<sub>A</sub> – selektive ET – Rezeptor – Antagonist Ambrisentan hat sich in mehreren Studien bereits als wirksam bei PAH – Patienten erwiesen. Es konnten Verbesserungen bezüglich der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Einstufung auf der Borg – Dyspnoeskala, der Hämodynamik und der NYHA – Klassifikation festgestellt werden [130-131].

#### **1.1.9.6 Kombinationstherapie**

In den letzten Jahren kamen Ideen bezüglich einer Kombinationstherapie der oben genannten Präparate zur Optimierung der Behandlung von PH auf. Mehrere Studien bezüglich verschiedener Kombinationstherapien zeigten Verbesserungen in Hämodynamik, körperlicher Belastbarkeit und Symptomen [106, 132-133]. Eine neue Studie belegte, dass eine dreimalige Gabe von 80 mg Sildenafil pro Tag zu einer bestehenden Epoprostenol - Monotherapie bessere Überlebensraten ergab als unter Monotherapie [134]. Eine Kombinationstherapie wird momentan bei Patienten empfohlen, die unter Monotherapie in NYHA – Klasse III der IV verbleiben [88].

#### **1.1.9.7 Interventionelle Therapie:**

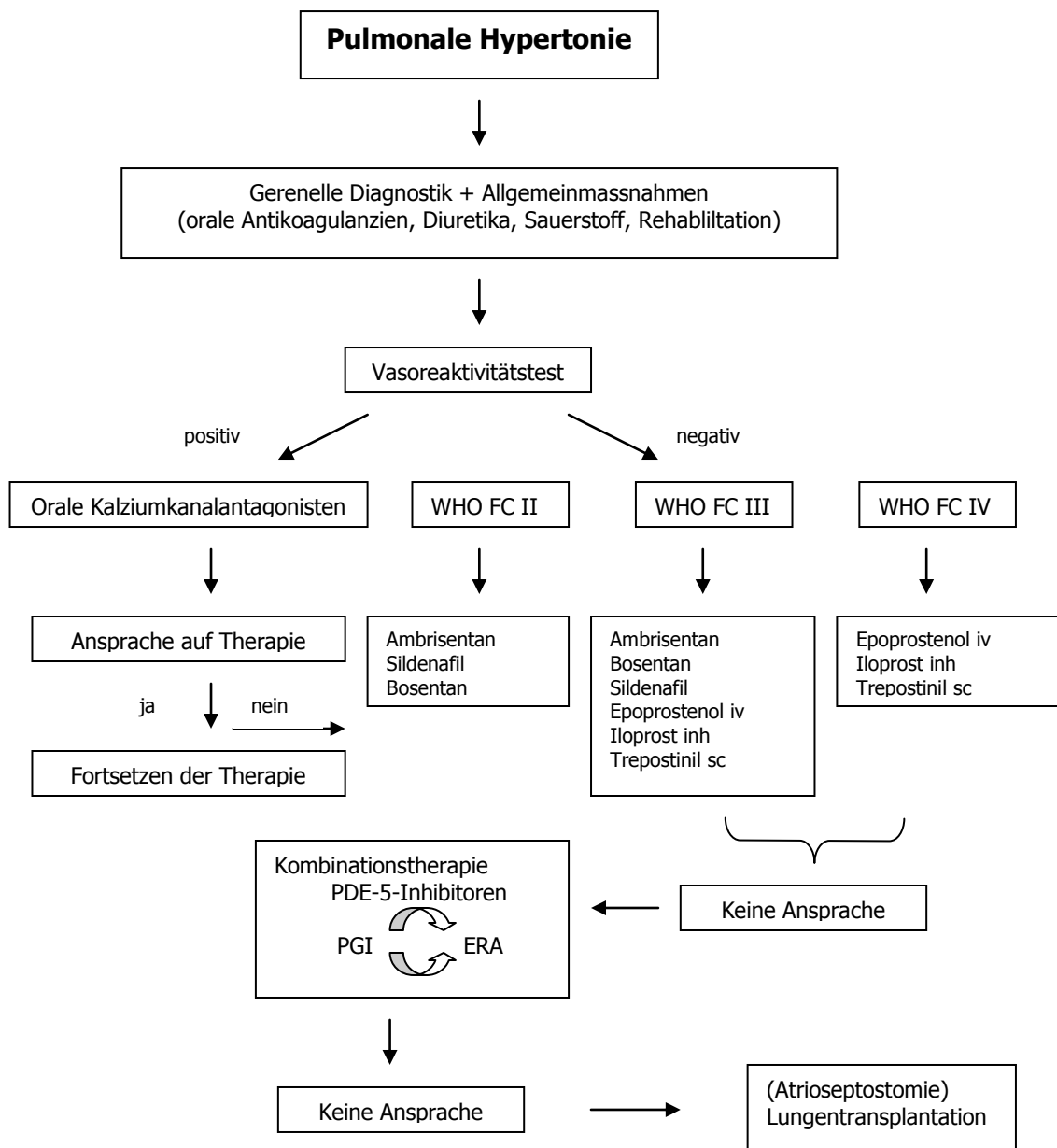
**Atriale Ballonseptostomie:** Ein interventionell verursachter Vorhofseptumdefekt kann die Symptome und Prognose bei Patienten mit PH verbessern [135-136]. Aus dem erzeugten rechts – links – Shunt resultiert ein erhöhtes systemisches Herzzeitvolumen, wodurch der Sauerstofftransport trotz eines generalisierten Abfalls der arteriellen Sauerstoffsättigung ansteigt. Langfristig kann sich in vielen Fällen die rechtsventrikuläre Funktion steigern [137]. Momentan besteht eine Empfehlung für diesen Eingriff lediglich bei therapierefraktären Patienten der NYHA Klassen III und IV mit rezidivierenden Synkopen oder/und Rechtsherzversagen aufgrund der hohen

Operationsmortalität. Oftmals wird eine Ballonseptostomie als palliativer Eingriff vor Lungentransplantation durchgeführt.

**Lungentransplantation:** Die Lungentransplantation als letzter Ausweg in der Therapie der PH wird bei Patienten der NYHA – Klassen III und IV empfohlen, bei denen medikamentöse Therapieoptionen keine ausreichende Besserung erbracht haben.

### 1.1.9.8 Therapiealgorithmus

Abbildung 1.4 zeigt den aktuell gültigen Therapiealgorithmus zur Behandlung von PH.



**Abb 1.4:** Algorithmus zur gezielten Therapie pulmonaler Hypertonie, modifiziert nach [138]. PGI = Prostazykline, ERA = Endothelin – Rezeptorantagonisten, sc = subkutan, iv = intravenös, inh = inhalativ



## **1.2 Mortalität bei PH**

### **1.2.1 Überleben bei PH**

Die erste Studie, die zu diesem Thema veröffentlicht wurde, basierte auf den gesammelten Daten des bereits oben erwähnten NIH – Registers. 194 Patienten mit PPH ohne Therapie aus 32 landesweiten Zentren wurden über einen Zeitraum von 1981 bis 1985 erfasst. Das mittlere Überleben dieser Patienten lag bei 2,8 Jahren ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, mit 1 -, 3 - und 5 – Jahres – Überlebensraten (JÜR) von 68%, 48% und 34% [4, 82]. Neuere Ergebnisse aus einem nationalen Register von PAH aus den USA aus den Jahren 1982 bis 2006 unter PH – spezifischer Therapie ergab 1-, 3- und 5- Jahres – Überlebensraten von 84%, 67% und 58% bei einem medianen Überleben von 3,6 Jahren [139]. In einer weiteren Studie mit 223 PPH – Patienten aus Japan zwischen 1980 und 1990 betrug die ermittelte Überlebensrate 32.5 Monate [140]. Innerhalb einer Kohorte von 61 Patienten mit IPAH in Mexiko lag das mittlere Überleben bei 4,04 Jahren in einem Zeitraum von 1977 bis 1991 [141]. Kürzere Überlebenszeiten von 22 Monaten ab Diagnosedatum wurden aus Indien berichtet (Studienzeitraum ebenfalls 1977 bis 1991, 61 PPH - Patienten), mit 2 -, 5 – und 10 – Jahres – Überlebensraten von jeweils 48%, 32% und 12% [142]. In Frankreich wurden 674 PAH – Patienten in den Jahren 2002 bis 2003 in ein nationales Register eingeschlossen. Die 1 – Jahres – Überlebensrate aller inzidenten Fälle lag bei 88,4% [65]. Ältere Daten, ebenfalls aus Frankreich, aus den Jahren 1992 bis 2001, ergaben 1-, 3- und 5- JÜR von 85%, 63% und 55% für eine Kohorte von 178 IPAH – Patienten unter intravenöser Epoprostenol – Therapie [97]. Die 1-, 3– und 5– JÜR einer Stichprobe von 72 PAH – Patienten aus China zwischen 1999 und 2004 betrugen 68%, 38,9% und 20,8% [143]. Neueste Daten von 250 Patienten mit verschiedenen Arten von PH aus den Jahren 1999 bis 2004 aus der Schweiz belegen eine Zeitspanne von 23,5 Monaten zwischen Diagnosezeitpunkt und Eintritt des Todes [144].

Trotz der hohen Mortalität und der insgesamt schlechten Prognose bei PH sind Fälle bekannt, bei denen trotz schweren Krankheitsbildes außergewöhnlich lange Überlebenszeiten erreicht wurden [145-146].

### 1.2.2 Überlebensraten verschiedener PH – Klassen

**Gruppe 1 – PAH:** Laut statistischer Analysen des NIH liegt die mittlere Überlebenszeit bei IPAH – Patienten bei 2,8 Jahren [82]. Eine weitere Studie mit PAH – Patienten aus Frankreich ergab eine 1 – Jahres – Überlebensrate von 88,4% [65].

**Gruppe 2 – PVH:** Zur Klasse der PVH – Patienten sind keine eindeutigen Überlebensraten bekannt. Fest steht, dass die Präsenz von PH zusätzlich zu einer bestehenden Linksherzerkrankung die Lebenserwartung der Patienten herabsetzt [147]. Die Mortalität bei biventrikulärem Herzversagen gilt als doppelt so hoch verglichen mit isoliertem linksventrikulärem Versagen [148].

**Gruppe 3 – PH assoziiert mit Lungenerkrankungen:** In einer Studie mit 84 COPD – Patienten wurden je nach mPAP – Werten zwei Gruppen gebildet. Bei den Patienten mit einem initialen mPAP von 25 mmHg oder weniger betrug die 5 – Jahres – Überlebensrate 62,2%, während sie bei denjenigen mit mPAP – Werten von über 25 mmHg bei 36,3% lag [149].

In einer weiteren Untersuchung bezüglich dem Einfluss von PH bei Patienten mit Lungenfibrose wurde die Studienpopulation je nach systolischen PAP – Werten in 3 Gruppen eingeteilt. Die ermittelten 1 – und 3 – Jahres – Überlebensraten lagen in Gruppe 1 ( $PAP_{sys} \leq 35$  mmHg) bei 100% und 64%, in Gruppe 2 ( $PAP_{sys}$  36 – 50 mmHg) bei 79% und 61% und in Gruppe 3 ( $PAP_{sys} > 50$  mmHg) bei 44% und 32%. Die mittleren Überlebenszeiten der drei Gruppen lagen bei 4,8, 4,1 und 0,7 Jahren [150].

**Gruppe 4 – CTEPH:** Die zentrale Form der CTEPH hat aufgrund der chirurgischen Interventionsmöglichkeit mittels Pulmonaler Thrombendarteriektomie (PEA) von allen Arten pulmonaler Hypertonie die beste Prognose. Studien stellen operierte den konservativ behandelten Patienten gegenüber. Für den proximalen Typ der CTEPH liegen die Überlebensraten nach 10 und 15 Jahren von operierten versus konservativ behandelten Patienten bei  $94,6 \pm 2,38\%$  und  $90,96 \pm 4,24\%$  versus  $81,4 \pm 7,14\%$  und  $56,43 \pm 14,7\%$  [151].

**Gruppe 5 – Verschiedene:** Die 1 -, 2 – und 5 – Jahres – Überlebensraten bei Patienten mit Sarkoidose und PH liegen bei 84,8%, 73,5% und 59% [152]. Das Vorhandensein von PH bei Sarkoidose übt einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten aus [153].

Das statistische Überleben bei Patienten mit Histiocyotose X und PH nach 50 Monaten beträgt 58% [154].

### 1.2.3 Prognostische Faktoren

Folgende Faktoren, die einen Einfluss auf Verlauf und Prognose der PH ausüben, sind bekannt:

**Ätiologie:** Wie bereits oben erwähnt, sind zu den verschiedenen Ätiologien von pulmonaler Hypertonie unterschiedliche Überlebensraten bekannt. Somit gilt die Ätiologie als wichtiger Prädiktor für den Verlauf der Krankheit.

**NYHA – Klasse:** Die Einteilung nach der NYHA – Klassifikation wurde in mehreren Untersuchungen als signifikanter Prädiktor für Mortalität bei PH erklärt. Laut einer Studie des NIH war das Mortalitätsrisiko bei Patienten der NYHA – Klassen III und IV höher gegenüber denjenigen aus den NYHA – Klassen I und II. Die mediane Überlebenszeit lag bei 6 Jahren in NYHA – Klassen I und II verglichen mit 2,5 Jahren für Patienten aus NYHA III und 6 Monaten für diejenigen aus NYHA IV [82]. Zwei weitere Studien demonstrierten, dass Patienten der NYHA – Klasse IV eine signifikant kürzere Überlebenszeit aufwiesen als solche der Klassen I,II, und III [155-156].

**Belastungsuntersuchungen:** Mehrere Untersuchungen bewiesen, dass die zurückgelegte Strecke im 6 – Minuten – Gehtest einen weiteren Prädiktor für das Überleben bei PH – Patienten darstellt [94, 157]. Miyamoto et al. teilten ihre Studienpopulation ab einer zurückgelegten Strecke von 332 Metern in zwei Gruppen. Die Gruppe mit niedrigen Distanzen (< 332m) wies gegenüber der Gruppe mit weiteren Distanzen ( $\geq$  332m) eine signifikant niedrigere Überlebensrate auf [74].

Wensel et al. untersuchten 86 Patienten mit IPAH spiroergometrisch. Hierbei stellten sich sowohl die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) als auch der maximale systolische und maximale diastolische Blutdruck unter Belastung als Prädiktoren für Überleben bei PH heraus [76].

**Echokardiographie:** Auch echokardiographisch bestimmten Parametern wird ein prognostischer Wert im Hinblick auf den Verlauf der PH zugeschrieben. Ein erhöhter Tei - Index ist assoziiert mit einer schlechteren Überlebenszeit und gilt als Indikator für rechtsventrikuläres Versagen und somit als Prädiktor für PH [158-160]. Weiterhin sind eine erhöhte rechtsatriale Fläche sowie ein bestehender Perikarderguss als ne-

gative Prädiktoren bekannt [157, 161]. Auch der Grad der „*tricuspid annular plane systolic excursion*“ (TAPSE) ist ein gebräuchliches echokardiographisches Maß der rechtsventrikulären Funktion mit prognostischer Signifikanz im Hinblick auf PH. Jede Abnahme der TAPSE um einen Millimeter erhöht das Mortalitätsrisiko um 17% [162].

**Hämodynamik:** Dass hämodynamische Parameter als starke Prädiktoren bezüglich einer bestehenden PH gelten, wurde in zahlreichen Studien belegt. Erhöhte mPAP – und mRAP – Werte sowie ein erniedrigter „*cardiac index*“ (CI) sprechen für einen ungünstigen Verlauf der Krankheit mit schlechteren Überlebenszeiten [82, 141, 156]. Jedoch gilt der mPAP entgegen vieler Erwartungen als ein schwacher Prädiktor im Hinblick auf das Überleben. In einer Studie aus Japan wiesen die überlebenden PH - Patienten eine langsamere Herzfrequenz sowie niedrigere PVR – Werte als die Verstorbenen auf [140]. Raymond et al. stellten eine erniedrigte gemischtvenöse Sauerstoffsättigung als negativen Prädiktor für das Überleben bei PH dar [157].

**Biomarker:** Einer Veröffentlichung von Nagaya et al. zufolge gilt das „*brain natriuretic peptide*“ (BNP) als prognostischer Faktor im Hinblick auf die Lebenserwartung von PH – Patienten. Dabei korrelieren erhöhte BNP – Spiegel mit einer schlechteren Überlebenszeit [163]. Außerdem weisen PH – Patienten mit erhöhten Harnsäure – Werten im Serum eine signifikant höhere Mortalitätsrate auf als diejenigen mit erniedrigten Harnsäure – Spiegeln. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Harnsäure – Werte im Serum proportional zum Schweregrad der PH ansteigen und mit der Mortalität bei dieser Krankheit assoziiert sind [164]. Laut neueren Untersuchungen gelten erniedrigte Natrium – Werte im Serum als Marker für Rechtsherzversagen und sind somit assoziiert mit einer schlechteren Überlebensrate bei PH [165].

## 2. Fragestellung

Die Symptome der pulmonalen Hypertonie sind unspezifisch, weshalb die Diagnose oft erst spät im Verlauf der Erkrankung gestellt wird. Trotz moderner Therapiemöglichkeiten, welche das subjektive Befinden der Patienten zu verbessern scheinen, kann eine Prognose bezüglich des individuellen Verlaufs der Krankheit oft nicht oder nur ungenau gestellt werden.

Ziele der vorliegenden Arbeit waren daher

- Auskunft über die Mortalität bei PH – Patienten in Giessen in den Jahren 1991 bis 2010 zu geben
- Auskunft über die Verteilung der Todesursachen bei PH zu geben
- Mortalitätsraten in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern wie z.B. Geschlecht, NYHA – Klassifikation oder ätiologischer Gruppe zu ermitteln
- den Einfluss unterschiedlicher Parameter, welche aus Rechtsherzkatheteruntersuchungen, Laborwerten, Belastungsuntersuchungen u.a. gewonnen wurden, auf das Überleben zu untersuchen und somit mögliche prädiktive Faktoren zu identifizieren

### **3. Methoden und Patientenkollektiv**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische teils retrospektive und teils prospektive Datenanalyse, die in der Spezialambulanz für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen durchgeführt wurde.

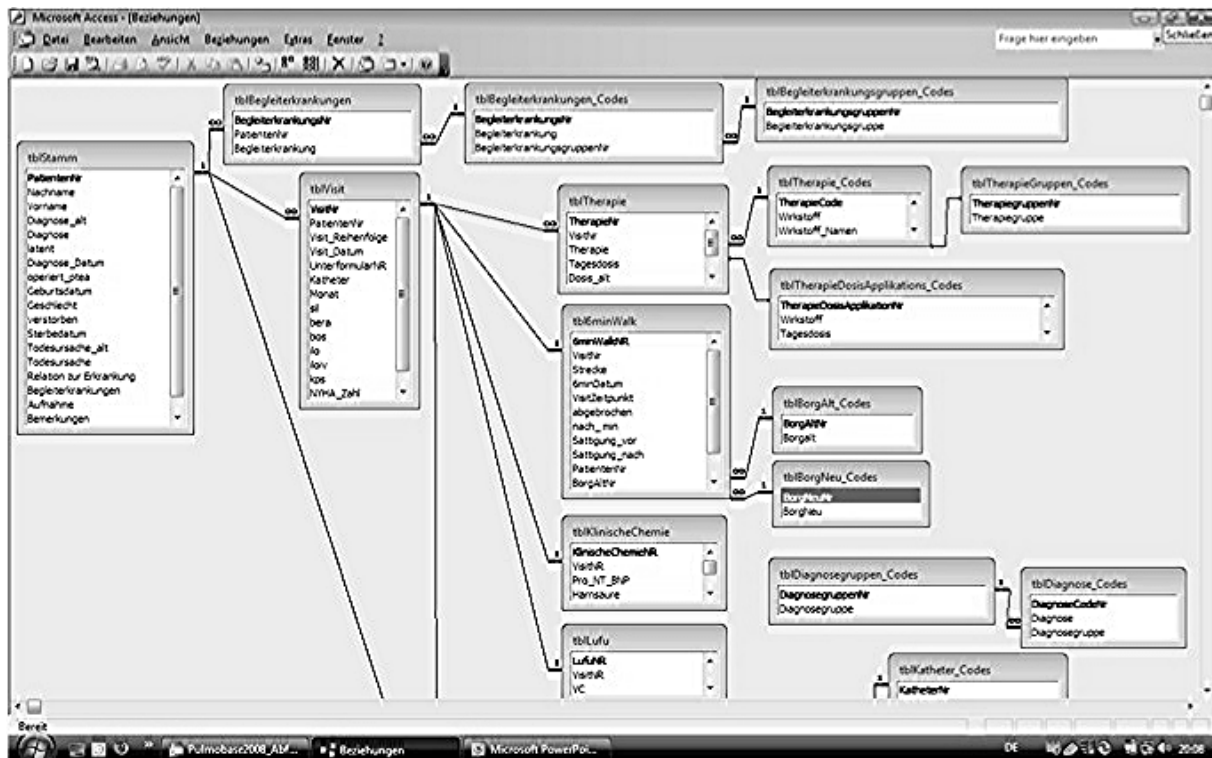
#### **3.1 Datenbankstruktur**

Die Daten zu 2768 Patienten mit PH befanden sich zu Beginn der Studie in einer Microsoft Access<sup>TM</sup> Datenbank. 760 Fälle wurden ausgeschlossen, da der initiale Verdacht auf eine PH nicht bestätigt werden konnte. Von den verbliebenen 2008 Patienten mit PH wurden 283 Fälle aufgrund von einer latenten PH ausgeschlossen, es sollten nur Patienten mit manifester PH in die Mortalitätsstatistiken eingehen. Insgesamt wurden 1725 Patienten mit PH in die Überlebensanalyse einbezogen. Zu 48 Patienten konnte kein Endpunkt (verstorben/lebend/transplantiert) ermittelt werden („lost – to – follow – up“).

Die Rekrutierung der Patienten in die Datenbank erfolgte wie folgt:

Bis 2003 wurde jeder konsekutive Patient, der seit den 90er Jahren in der PH - Ambulanz in Giessen gesehen wurde und an einer PH litt, in die Datenbank aufgenommen. Ab 2003 wurde nur noch jeder Patient mit PH, der sich im hiesigen Zentrum einer Rechtsherzkatheteruntersuchung unterzog in das Register eingeschlossen.

Zu einem Patienten, der sich in der Datenbank befand, wurden neben der Diagnose auch die Begleiterkrankungen, die Anzahl und das Datum der „Visits“ (Behandlungen/Termine in unserem Zentrum) aufgenommen. Außerdem wurden NYHA - Klassifikation, Therapie, Werte aus dem Labor sowie der Lungenfunktionsanalyse und die in der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessenen Parameter registriert. Wenn sich Patienten einem 6 – Minuten – Gehtest unterzogen, wurden die erreichte Strecke sowie der Dyspnoe – Grad nach Borg eingetragen (siehe Abb. 3.1).



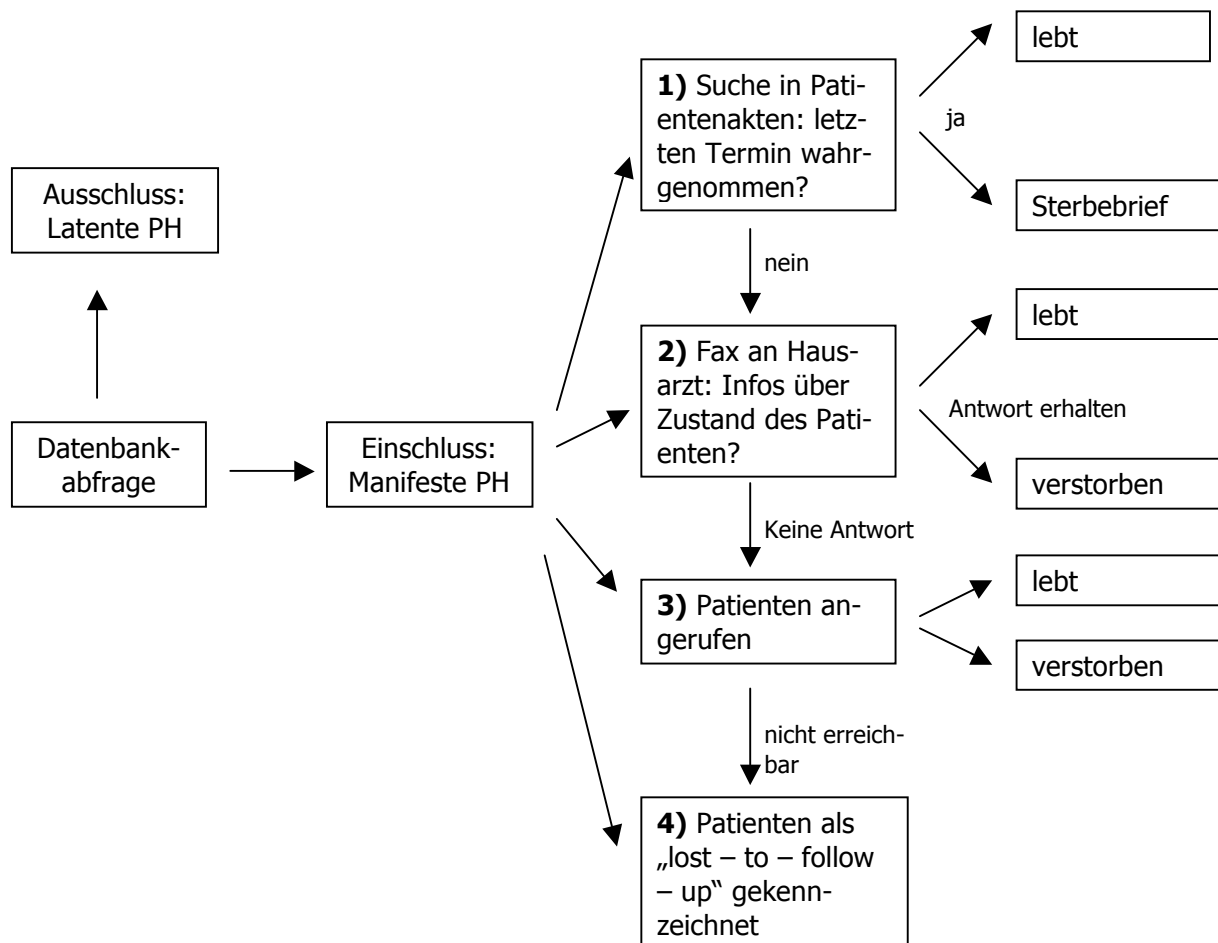
**Abb. 3.1:** Struktur der Microsoft Access™ Datenbank, Darstellung als Screenshot

### 3.2 Patientenkollektiv

2008 Patienten mit PH wurden über einen Zeitraum von 19 Jahren (1991 bis 2010) beobachtet. Die „*follow up – Periode*“ für die aktuelle Untersuchung endete am 31. Januar 2010. Gemäß den Leitlinien der *European Society of Cardiology* wurde die Diagnose PH als ein Zustand mit einem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) > 25 mmHg in Ruhe (manifeste PH) oder > 30 mmHg bei Belastung (latente PH) definiert [3]. Patienten mit belastungsinduzierter (latenter) PH wurden aus der Überlebensanalyse ausgeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich bei Aufnahme einer Reihe von Basisuntersuchungen zur Sicherung der Diagnose. Hierzu gehörten Rechtsherzkatheteruntersuchung, Lungenfunktions- und Blutgasanalyse, Röntgenaufnahme des Thorax, TTE, EKG, Laborwerte und Sechs Minuten Gehstest.

Um die verstorbenen Patienten des Registers zu erfassen, erfolgte zuerst eine elektronische Datenbankabfrage aus dem o.g. Register (*Microsoft Access™*), die eine Liste aller Patienten mit PH, die in Giessen behandelt wurden, erbrachte. Basierend auf dieser Liste wurde in den Patientenakten nach Informationen zu der betreffenden Person gesucht. Ist diese im Uniklinikum Giessen verstorben, konnten Sterbedatum

und – ursache aus den Arztbriefen entnommen werden. Hat der Patient/die Patientin seinen/ihren letzten Termin in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie nicht wahrgenommen, wurde der behandelnde Hausarzt per Fax kontaktiert und um Auskunft über den Zustand des Patienten/der Patientin gebeten. Wurde keine Antwort vom behandelnden Arzt erhalten, wurde versucht, diesen telefonisch zu erreichen oder die Patienten wurden direkt kontaktiert und nach deren Gesundheitszustand befragt. Alle gesammelten Informationen wurden in die bereits oben genannte *Microsoft - Access*<sup>TM</sup> - Datenbank aufgenommen. Konnte kein Todesdatum zu einem verstorbenen Patienten ermittelt werden, wurde anhand des Datums des letzten Kontaktes das wahrscheinlichste Sterbedatum festgelegt. Auch lungentransplantierte Personen wurden in die Studie eingeschlossen, hier wurde der Zeitpunkt der Transplantation als Sterbedatum definiert. Zu 48 Patienten konnten keine Informationen in Erfahrung gebracht werden, sie wurden somit als „lost – to – follow – up“ gekennzeichnet und das Datum des letzten Kontaktes wurde als Endpunkt vermerkt.



**Abb. 3.2:** Vorgehensweise zur Erfassung der verstorbenen Patienten



Alle Daten wurden von mehreren unabhängigen Forschungsassistenten gesammelt und auf Plausibilität geprüft. Die medizinischen Informationen wurden durch zwei PH-Spezialisten unabhängig voneinander überprüft.

Eine Zustimmung der lokalen Ethik - Kommission wurde nach ausführlicher Vorstellung des Studienvorhabens in schriftlicher Form eingeholt (Aktenzeichen 266/11).

### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Patienten mit idiopathischer, familiärer oder assoziierter pulmonal-arterieller Hypertonie sowie mit PH auf dem Boden von Linksherzerkrankungen, Hypoxie, interstitiellen Lungenkrankheiten, thromboembolischen Geschehen oder anderen Erkrankungen nach der Dana – Point - Klassifikation von 2008 (siehe Einleitung, [18]) wurden in die Studie eingeschlossen.

### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Vorhandensein einer latenten PH galt als Ausschlusskriterium. Von latenter PH wurde bei einem normalen mPAP in Ruhe ( $< 20$  mmHg), aber einem stark erhöhten Wert von  $> 30$  mmHg bei Belastung gesprochen [3].

## **3.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung**

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde bei 1131 Patienten zur Bestimmung hämodynamischer Parameter durchgeführt. Nach Aufklärung der Patienten über den Ablauf sowie die möglichen Risiken der Untersuchung gaben diese ihr schriftliches Einverständnis ab. Die Vitalparameter wurden während der gesamten Untersuchung mittels EKG, systemischem Blutdruck und Sauerstoffsättigung am Monitor überwacht. In der Regel wurde ein mehrlumiger Swan – Ganz – Katheter vom Typ 131 HF7 (*Edwards Lifesciences<sup>TM</sup>*) benutzt, der meist über die rechte Vena jugularis interna bis in die Arteria pulmonalis vorgeschoben wurde. Hierbei wurde nach Seldinger – Technik verfahren, bei der nach Injektion eines Lokalanästhetikums an der entsprechenden Stelle die Vene erst durch eine kleine Nadel vorpunktiert wurde, über welche dann der Führungsdraht vorgeschoben werden konnte. Über diesen Führungsdraht war es möglich, eine Schleuse der Größe 7 *French* (F) in die Vene einzubringen, durch die schließlich der Swan – Ganz – Katheter bis in den rechten Vorhof vor-

geschoben wurde. Durch Füllung des an der Katheterspitze angebrachten Ballons konnte der Katheter vom rechten Vorhof über die rechte Herzkammer bis in die Pulmonalarterie eingeschwenkt werden. Die Lokalisation des Katheters konnte während des Vorschubs durch die Druckkurve am Monitor kontinuierlich verfolgt werden. Bei exakter Positionierung des Katheters wurde durch wiederholte Entfaltung des Ballons an der Katheterspitze der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP = *pulmonary arterial wedge pressure*) bestimmt. Der Verschlussdruck wird aufgrund seiner Entstehung im distalen Lungengefäßbett als gleichwertig sowohl zum linksatrialen als auch zum linksventrikulären enddiastolischen Druck angesehen und dient somit dem Ausschluss etwaiger Linksherzerkrankungen als Ursache der PH. Generell ist ab einem PAWP > 15 mmHg von einer möglichen Linksherzerkrankung auszugehen [16]. Bei allen Patienten wurden zwei Basismessungen in Ruhe sowie eine Messung unter Inhalation von 20 ppm NO als Vasoreaktivitätstestung durchgeführt. Je nach Krankheitsbild und Höhe der bestimmten Werte konnten Messungen unter Sauerstoff und pharmakologische Testungen angeschlossen werden, bei denen Sildenafil® oder inhalatives Iloprost® zur Anwendung kamen.

Zu den jeweiligen Messpunkten wurden die folgenden Parameter bestimmt:

- Systolischer pulmonalarterieller Druck (**PAP<sub>sys</sub>**)
- Diastolischer pulmonalarterieller Druck (**PAP<sub>dia</sub>**)
- Mittlerer pulmonalarterieller Druck (**mPAP**)
- Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (**PAWP**)
- Zentralvenöser Druck (**CVP** = *central venous pressure*)
- Herzzeitvolumen (**CO** = *cardiac output*)
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (**SvO<sub>2</sub>**)
- Systemisch – arterielle Sauerstoffsättigung (**SaO<sub>2</sub>**)
- Arterieller Sauerstoff – und Kohlenstoffdioxid - Partialdruck (**PaO<sub>2</sub>**, **PaCO<sub>2</sub>**)
- Herzfrequenz (**HF**) und systemischer Blutdruck (**MAP** = *mean arterial pressure*, **RR<sub>sys</sub>**, **RR<sub>dia</sub>** = systolischer und diastolischer Blutdruck nach Riva Rocci)

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte via Thermodilutionsmethode [166] durch mehrmalige Injektion von 10 ml gekühlter isotonischer Kochsalzlösung. Über einen Temperatursensor an der Spitze des Katheters wurde der vom Herzzeitvolu-

men abhängige Temperaturverlauf des Blutes in der Arteria pulmonalis direkt nach Injektion der gekühlten Lösung gemessen und somit der Wert kalkuliert.

Folgende Werte wurden aus den gemessenen Parametern berechnet:

- Pulmonaler Gefäßwiderstand / *pulmonary vascular resistance*:  
**PVR** = (mPAP – PAWP) / CO x 80
- Herzindex / *Cardiac Index*: **CI** = CO / Körperoberfläche

Am Ende der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde beim Zurückziehen des Katheters der Druck im rechten Ventrikel bestimmt, um über den Druckgradienten eine etwaige Pulmonalklappenstenose auszuschließen.

### 3.4 Sechs – Minuten – Gehtest

Der Sechs – Minuten – Gehtest (6 MWT = *six minute walk test*) ist ein submaximaler Belastungstest, der als Standard – Methode zur Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit gilt. Er ermöglicht es, die Belastbarkeit eines Patienten und das Ansprechen auf eine Therapie noninvasiv einzuschätzen [73-74, 167]. Jedoch gibt es keine standardisierten Normalwerte für die Distanz, die erreicht werden sollte, da diese von Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht abhängig ist [168]. In einer Studie von Miyamoto et al. aus dem Jahre 2000 lag der Median der zurückgelegten Strecke im 6 MWT für gesunde Männer bei 580 m und für gesunde Frauen bei 500 m [74]. Eine weitere Studie berichtete, dass die durchschnittlich erreichte Strecke bei gesunden Erwachsenen 630 m betrug [169].

Der 6 MWT wurde bei 1076 Patienten mit PH, die in unsere Studie eingeschlossen wurden, gemäß den Leitlinien der *American Thoracic Society* (ATS) von 2002 [168] durchgeführt, es sei denn die Patienten konnten aufgrund ihrer physischen Verfassung nicht teilnehmen (orthopädische Probleme, schlechter Allgemeinzustand, etc.).

#### 3.4.1 Durchführung

Der 6 MWT wurde zum größten Teil in den Räumen der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie des Universitätsklinikums Giessen durchgeführt. Bei der dort vorhandenen Gehstrecke handelt es sich um einen geraden, 27 m langen Korridor, der in der Regel

wenig frequentiert ist und einen Wendepunkt enthält. Die Strecke ist im Verlauf gekennzeichnet und Entfernungsangaben sind jeden Meter angebracht. Bei der Durchführung der Untersuchung waren einige Bedingungen zu beachten: Die Patienten sollten bequeme Kleidung sowie angemessenes Schuhwerk tragen und durften vorhandene Gehhilfen benutzen. Sofern sie eine Langzeit – Sauerstofftherapie erhielten, sollte die Sauerstoffzufuhr in gewünschter Höhe auch während des 6 MWT durch tragbare Sauerstoffsysteme gewährleistet sein. Die üblichen Medikamente sollten in normaler Dosierung vor dem 6 MWT eingenommen worden sein. Die Patienten wurden aufgefordert, 6 Minuten lang so schnell zu gehen, wie es ihnen möglich ist. Pausen durften dabei eingelegt werden, allerdings gingen diese am Ende in die Zeitspanne von 6 Minuten mit ein.

### **3.4.2 Messparameter**

Vor Beginn der Untersuchung wurden Alter, Größe und Gewicht notiert sowie systemischer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen. Außerdem wurde den Patienten die Borg – Dyspnoe-Skala vorgelegt, auf der sie ihren Anstrengungsgrad angeben sollten. Eventuelle Medikamente, die die Patienten unmittelbar vorher eingenommen hatten, wurden mit exakter Dosierung und Einnahmezeitpunkt vermerkt. Die Wegstrecke, die in genau 6 Minuten zurückgelegt wurde, ermittelte am Ende des Tests der Untersucher. Unmittelbar nach der Untersuchung wurden abermals Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Grad der Anstrengung bestimmt.

### **3.5 NYHA – Klassifikation**

Um den Gesundheitszustand der Patienten besser beurteilen und vergleichen zu können, wurden alle in diese Studie eingegangenen Personen nach NYHA klassifiziert. Die Skala beruht auf einer subjektiven Einschätzung der Belastung und des individuellen Befindens durch den Patienten.

Die NYHA – Klassifikation ist ein Standardinstrument zur Einschätzung des funktionellen Status bei kardiopulmonal eingeschränkten Patienten. Um den Patienten den entsprechenden NYHA – Wert zuzuordnen, wurde ihnen ein standardisierter Fragebogen vorgelegt (Abb. 3.3) und dieser nach den allgemeinen Richtlinien ausgewertet.

Die untenstehende Tabelle (Tabelle 3.1) zeigt die modifizierte NYHA – Klassifikation, die 1998 auf der zweiten PPH – Weltkonferenz in Evian auf das Krankheitsbild der PH abgestimmt wurde [14].

Bitte tragen Sie hier Ihre typischen Beschwerden/Symptome ein, und bewerten Sie diese anhand der nachfolgenden Punkte:

NYHA IV	ja	nein	manchmal
<b>1. in Ruhe</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2. beim Aufstehen oder Anziehen</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. beim Waschen, Zähneputzen, Duschen</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. im Haus herumgehen</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>5. langsames Gehen in der Ebene</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----			
NYHA III			
<b>6. Treppensteigen bis 2 Treppen bei langsamer Geschwindigkeit</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7. Gehen in der Ebene bei normaler Geschwindigkeit</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----			
NYHA II			
<b>8. Treppensteigen mehr als 2 Treppen bei normaler Geschwindigkeit</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>9. Bergangehen</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----			
NYHA I			
<b>10. Anstrengende körperliche Aktivität</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----			

**Abb. 3.3:** Standardisierter Fragebogen zur Bestimmung der NYHA – Klasse

<b>WHO FC I</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>WHO FC II</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>WHO FC III</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>WHO FC IV</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

**Tabelle 3.1:** Funktionelle Klassifizierung pulmonaler Hypertonie nach WHO von 1998 (WHO FC = funktionelle Klasse )

### 3.6 Statistische Analyse

Vor Beginn der statistischen Auswertung teilten wir die verschiedenen Arten pulmonaler Hypertonie (siehe Einleitung, Klassifikation) sechs Diagnosegruppen wie folgt zu:

Diagnosegruppe	Zugeteilte PH - Arten
<b>1</b>	<b>Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</b> Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH) Familiäre pulmonal arterielle Hypertonie (FPAH) PAH assoziiert mit: Kollagenosen, Chemotherapie/Medikamenten, HIV, portaler Hypertonie, Sichelzellanämie, Systemisch – pulmonalen Shunts PH mit venöser oder kapillärer Beteiligung (PVOD und PCH)
<b>2</b>	<b>PH assoziiert mit Lungenerkrankungen</b> Im Speziellen mit: Bronchiektasen, COPD, Exogen – allergischer Alveolitis, Lungenemphysem, Fibrose, Obstruktiver Schlafapnoe
<b>3</b>	<b>Chronisch thrombo – embolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b>
<b>4</b>	<b>Pulmonal – venöse Hypertonie (PVH)</b> PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen
<b>5</b>	<b>Verschiedene</b> Im Speziellen: Churg – Strauss – Syndrom, Chronisch myeloische Leukämie, fibrosierende Mediastinitis, Tumor, Sarkoidose, pulmonal – venöse Anomalien, Sonstige
<b>(6)</b>	<b>Ausschluss PH</b> (gehen nicht mit in die Analyse ein)

**Tabelle 3.2:** Einteilung in Diagnosegruppen zur statistischen Analyse

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe der Computersoftware SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) statistisch ausgewertet und dem jeweils der Fragestellung angepassten Verfahren unterzogen. Da es sich um Überlebensanalysen handelt, wurde die Kaplan – Meier – Methode sowie die Cox – Regressionsanalyse verwendet, um die Überlebensverteilungen zu vergleichen. Die Darstellung von Messwerten der deskriptiven Statistik erfolgte als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bei normalverteilten bzw. als Median  $\pm$  Interquartilenrang bei nicht normalverteilten Werten. Vergleiche zwischen verschiedenen Gruppen wurden mittels T-Test oder Chi-Quadrat-Test ermittelt. Dabei wurden P-Werte von  $< 0,05$  als statistisch signifikant definiert.

### **3.6.1 Prävalenz versus Inzidenz**

Der Begriff der Prävalenz bezeichnet die Anzahl an Menschen, die in einer definierten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Krankheit erkrankt sind. Die Inzidenz hingegen gibt die Anzahl der Neuerkrankungen an einer bestimmten Krankheit in einer Gruppe definierter Größe in gegebener Zeitspanne an.

In unserer Studie wurden zuerst die inzidenten den prävalenten Fälle pulmonaler Hypertonie gegenübergestellt. Die folgenden Analysen erfolgten dann anhand der inzidenten Fälle.

### **3.6.2 Kaplan – Meier – Methode**

Zur Überlebenszeitanalyse wurde die Kaplan – Meier – Methode verwendet. Grundlage dieser statistischen Analyse ist, dass man keine Beobachtungsintervalle festlegt, sondern die eintretenden Ereignisse (in unserem Fall das Versterben eines Patienten) die Länge der Beobachtungsspanne bestimmen. Die verschiedenen Zeitintervalle werden dadurch definiert, dass ein Patient verstirbt oder zensiert wird und sind somit von unterschiedlicher Dauer. Die Kaplan – Meier – Analyse schätzt für jede Zeitspanne die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient das Beobachtungsintervall überlebt [170]. Daraus ergibt sich eine treppenartige Verteilungsfunktion aus der sich bestimmte Überlebensraten (z.B. 1 – Jahres – Überlebensrate) ablesen lassen.

Die folgenden Analysen wurden durch die Kaplan – Meier – Methode erstellt:

- Überleben bezogen auf Geschlecht
- Überleben bezogen auf ätiologische Gruppe
- Überleben bezogen auf NYHA – Klasse
- Überleben bezogen auf Diagnosedatum

Im Anschluss wurde jeweils ein Log – Rank – Test durchgeführt, um zu vergleichen, ob das Mortalitätsrisiko in den zwei oder mehr Gruppen aus der Kaplan – Meier – Analyse unterschiedlich ist.

### **3.6.3 Cox – Regressionsanalyse**

Wie die Kaplan – Meier – Überlebensanalyse macht auch die Cox – Regression eine Vorhersage über die Zeit bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses (in unserem Fall das Versterben eines Patienten) an. Die Besonderheit bei dieser Methode besteht

darin, dass verschiedene Einflussvariablen in das Modell miteinbezogen werden können, um Hypothesen zum Einfluss von speziellen Faktoren auf den Zeitpunkt des Todes zu überprüfen.

Die Grundlage der Cox – Regressionsanalyse stellt die sogenannte „Hazardfunktion“ dar, welche die Wahrscheinlichkeit, dass zu einem Zeitpunkt ein bestimmtes Ereignis (hier wieder das Ableben eines Patienten) eintritt, angibt. Um das Verhalten der Hazardfunktion in Abhängigkeit von verschiedensten Faktoren zu untersuchen, stellt die Cox – Regression einen statistischen Zusammenhang zwischen der Funktion und den vorher festgelegten Einflussvektoren her.

Die in der Cox-Regression analysierten Parameter wurden aufgrund klinischer Zusammenhänge, vorheriger Analysen sowie Literaturrecherchen bestimmt.

Die Parameter wurden sowohl mittels univariater als auch mittels multivariater Cox – Regression analysiert. In der multivariaten Analyse wurden die verschiedenen Parameter in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und PVR untersucht und in Quartile zur besseren Vergleichbarkeit eingeteilt.



## 4. Ergebnisteil

### 4.1 Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt wurden 2008 Patienten mit pulmonaler Hypertonie in das Register aufgenommen. Von diesen wurden 283 Patienten mit belastungsinduzierter PH von der Überlebensanalyse ausgeschlossen. Demnach wurden insgesamt 1725 Patienten in die statistische Analyse einbezogen. Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 1,3 : 1. Das mittlere Alter der Patienten betrug 58,6 Jahre.

Die Grundcharakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4.1 aufgeführt. Die statistischen Werte wurden jeweils als Mittelwert und Standardabweichung (bei Normalverteilung) bzw. Median und Interquartilenrang (bei nicht – normalverteilten Studienpopulationen) getrennt nach Geschlecht für die verschiedenen Parameter angegeben.

	Geschlecht	N	Mittelwert/Median	SD/interquartile range
Alter (Jahre)	♀	987	57.7	15.1
	♂	738	59.9	14.2
NYHA	♀	753	3.2	0.6
	♂	520	3.1	0.7
Grösse (cm)	♀	587	163.6	6.8
	♂	464	175.2	7.1
Gewicht (kg)	♀	587	69.8	16.5
	♂	464	81.9	15.7

### Blutwerte und Biomarker:

	Geschlecht	N	Mittelwert/Median	SD/interquartile range
Harnsäure (mg/dl)	♀	853	6.8	2.3
	♂	640	7.7	2.4
Kreatinin (mg/dl)	♀	942	1.1	0.4
	♂	710	1.3	0.4
Natrium (mmol/l)	♀	906	141.4	3.9
	♂	680	141.1	3.8
Kalium (mmol/l)	♀	906	4.1	0.5
	♂	679	4.2	0.5
Harnsäure (mg/dl)	♀	940	44.2	25.8
	♂	711	49.0	31.0
GOT (U/l)	♀	919	25.6	17.9
	♂	691	25.4	16.0
GPT (U/l)	♀	927	25.6	23.1
	♂	696	26.5	18.8

GGT (U/l)	♀	919	31.0*	48*
	♂	690	46.0*	67*
ALP (U/l)	♀	845	101.3	52.3
	♂	632	101.1	58.5
Glukose (mg/dl)	♀	709	111.6	39.7
	♂	559	119.4	74.3
HbA1c (%)	♀	269	6.1	0.9
	♂	207	6.2	1.1
Hb (g/dl)	♀	583	14.2	2.0
	♂	461	15.2	2.1
Erythrozyten (tera/l)	♀	955	4.8	0.8
	♂	719	4.9	0.8
Leukozyten (giga/l)	♀	956	8.2	3.1
	♂	716	8.4	3.2
Lymphozyten (giga/l)	♀	763	1.7	0.9
	♂	560	1.6	1.0
Neutrophile (giga/l)	♀	588	5.4	2.5
	♂	402	5.5	2.9
Thrombozyten (giga/l)	♀	958	255.0	98.6
	♂	717	218.1	80.8
Pro_NT_BNP (pmol/l)	♀	212	578.5*	1586*
	♂	133	603.0*	1715*
BNP (pmol/l)	♀	307	143.0*	322*
	♂	254	155.5*	312*

### Belastungsuntersuchungen:

	Geschlecht	N	Mittelwert/Median	SD/interquartile range
Strecke 6mwt (m)	♀	632	297.8	118.4
	♂	444	303.1	125.8
Sättigung 6mwt (%)	♀	190	87.9	9.4
	♂	160	84.6	9.6

### Lungenfunktion:

	Geschlecht	N	Mittelwert/Median	SD/interquartile range
VC (l)	♀	863	2.4	0.8
	♂	623	3.2	1.1
VC (%)	♀	336	77.8	21.6
	♂	312	69.2	21.4
FEV1 (l)	♀	344	1.7	0.7
	♂	322	2.1	0.9
FEV1 (%)	♀	827	75.2	17.2
	♂	586	69.8	20.3
FEV1 % VC	♀	305	81.1	16.9
	♂	275	75.2	18.2
TLC (l)	♀	312	4.8	1.3
	♂	280	6.2	1.7

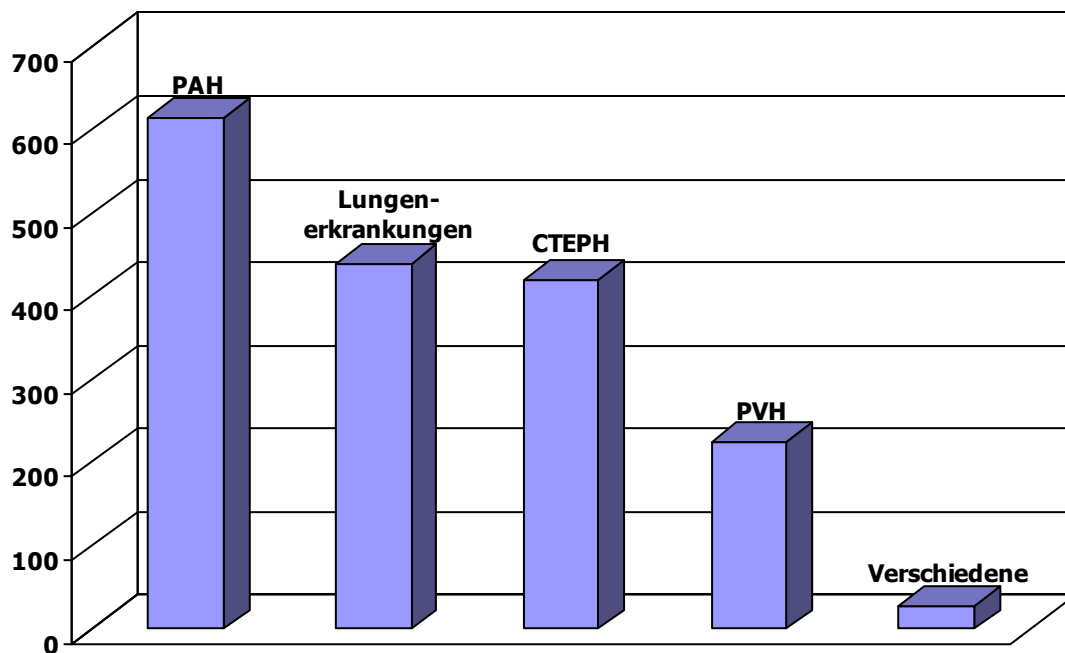
TLC (%)	♀	306	96.4	22.8
	♂	283	89.6	24.1
FVC (l)	♀	495	2.4	0.8
	♂	290	3.3	1.1
CO_Diffusion (mmol/min/kPa)	♀	512	5.0	1.8
	♂	384	5.2	2.7
CO_Diffusion (%)	♀	224	58.2	20.1
	♂	228	50.0	24.9
PaO2 (mmHg)	♀	901	66.9	12.7
	♂	668	63.4	12.4
PaCO2 (mmHg)	♀	901	35.6	8.0
	♂	664	36.5	8.5
pH	♀	763	7.4	0.0
	♂	531	7.4	0.0

### Hämodynamik:

	Geschlecht	N	Mittelwert/Median	SD/interquartile range
HF (/min)	♀	586	81.6	15.2
	♂	464	79.8	15.9
mSAP (mmHg)	♀	500	91.1	16.9
	♂	381	92.6	15.3
mPAP (mmHg)	♀	586	45.2	16.7
	♂	464	41.8	14.8
PAWP (mmHg)	♀	582	9.1	5.3
	♂	461	9.2	5.2
CVP (mmHg)	♀	585	7.5	5.9
	♂	464	6.9	5.9
CO (l/min)	♀	585	4.0	1.3
	♂	464	4.6	1.5
CI (l/min/m2)	♀	584	4.7	34.2
	♂	464	5.2	51.9
SVR (dyn x s/cm5)	♀	580	1884.4	877.6
	♂	462	1628.9	565.3
PVR (dyn x s/cm5)	♀	584	852.4	574.0
	♂	464	649.3	435.1
SVRI (dyn x s/cm5 BS)	♀	583	3228.7	1480.1
	♂	463	3154.3	1085.3
PVRI (dyn x s/cm5 BS)	♀	583	1460.1	959.6
	♂	462	1256.8	831.3
RRsys (mmHg)	♀	582	133.2	24.5
	♂	461	132.3	21.0
RRdia (mmHg)	♀	585	73.3	16.2
	♂	463	75.7	14.7
PAsys (mmHg)	♀	499	77.3	25.5
	♂	381	73.0	22.9
PAdia (mmHg)	♀	498	30.9	12.8
	♂	380	28.8	11.2
ven SO2 (%)	♀	582	61.1	10.4
	♂	461	62.8	8.8

**Tabelle 4.1:** Charakteristika der Studienpopulation. Die Daten werden als Mittelwert und SD (*standard deviation* = Standardabweichung) oder Median und Interquartilenrang (*interquartile range*) (\*) angegeben. NYHA = New York Heart Association functional class, GOT = Glutaryl oxaloacetic transaminase, GPT = Glutaryl pyruvic transaminase, GGT = gamma-glutaryl transferase, ALP = Alkalische Phosphatase, HbA1c = Hämoglobin A1c, Hb = Hämoglobin. Die Daten wurden nicht in jeder Kategorie bei 1725 Patienten aufgrund fehlender Werte gesammelt.

Die Verteilung der Patienten nach den in 3.7 genannten Diagnosegruppen zeigt Abbildung 4.1. Insgesamt wurden die 1725 Patienten 5 verschiedenen Gruppen zugeteilt. 615 Patienten (35,7%) befanden sich in Diagnosegruppe 1 (PAH), 439 (25,4%) in Gruppe 2 (Lungenerkrankungen), 419 (24,3%) in Gruppe 3 (CTEPH), 224 (13%) in Gruppe 4 (PVH) und 28 (1,6%) in Gruppe 5 (verschiedene). Innerhalb des Kollektivs der CTEPH – Patienten unterzogen sich 23% einer PEA.

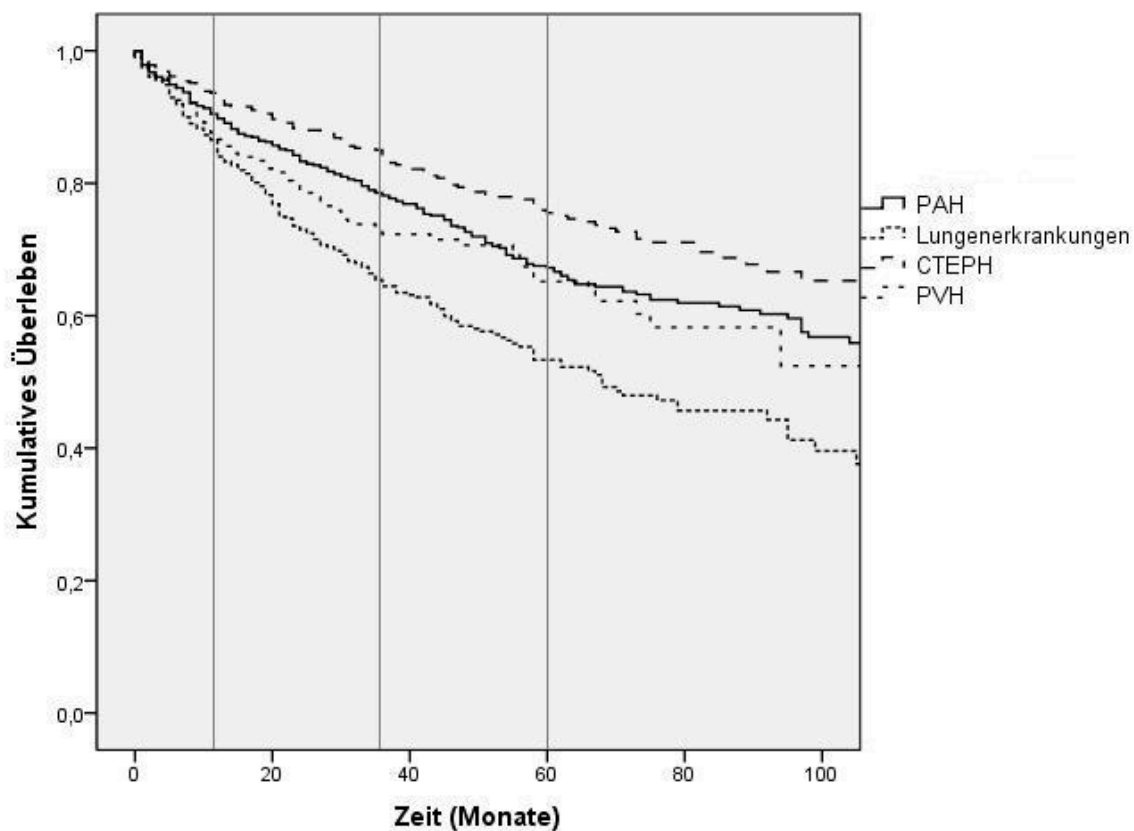


**Abb. 4.1:** Verteilung der Studienpopulation nach Ätiologien

## 4.2 Mortalitätsanalyse

In die Mortalitätsstatistiken wurden 1725 Patienten mit PH einbezogen. Von diesen verstarben 551 Patienten (31,9%) innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 1991 bis 2010. 38 Patienten, zu denen kein Enddatum (Sterbedatum oder das Datum des letzten Kontaktes) bekannt war, wurden als „lost – to – follow – up“ bezeichnet. Somit lag die Überlebensrate der Studienpopulation innerhalb des gesamten Beobach-

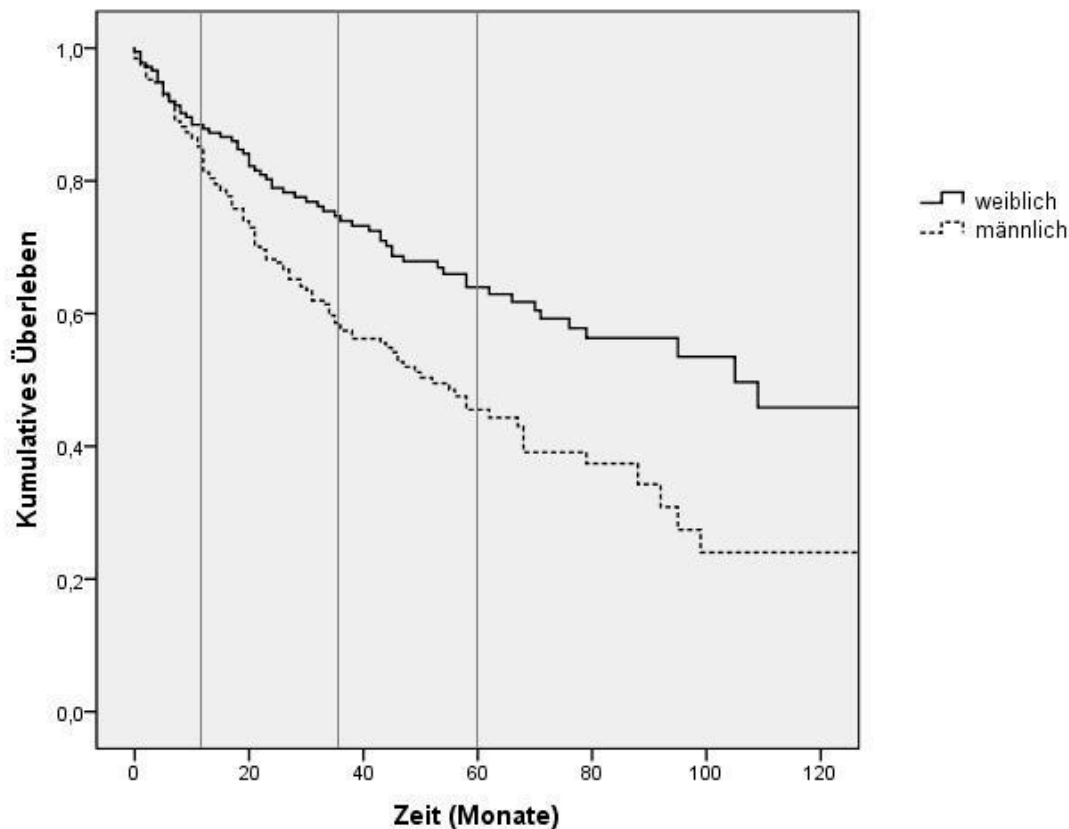
tungsintervalls bei 68,1%. Die mittlere Überlebenszeit vom ersten Patientenbesuch an betrug 129 Monate (Standardfehler = 4,37, 95% - Konfidenzintervall 120 – 137). Die 1-, 3- und 5- Jahres – Überlebensraten lagen bei 89,9%, 76,1% bzw. 65,8%. Die Unterschiede bezüglich des Mortalitätsrisikos zwischen den verschiedenen Ätiologien waren hochsignifikant ( $p < 0,001$  in Log Rank – Test, Chi – Quadrat = 48,26, siehe Abb. 4.2). Das mittlere Überleben im Beobachtungsintervall für PAH – Patienten lag bei 108 Monaten, das für Patienten mit Lungenerkrankungen bei 99 Monaten. Mit 129 Monaten wiesen Patienten mit CTEPH die längste Überlebenszeit auf. Die schlechteste Prognose ergab sich für Patienten mit PVH und verschiedenen Grunderkrankungen mit Überlebenszeiten von 85 und 77 Monaten. Aufgrund der geringen Gruppengröße wurde die Kaplan – Meier – Kurve zu Gruppe V in Abbildung 4.2 nicht dargestellt.



**Abb. 4.2:** Überlebensfunktionen der unterschiedlichen Diagnosegruppen, Hilfslinien bei 1, 3, 5 Jahren

Von den 987 Frauen der Studienpopulation verstarben innerhalb des Beobachtungsintervalls 267 Patientinnen (27,1%), von den 738 Männern verstarben 284 Patienten (38,5%). Insgesamt betrifft die Krankheit PH mehr Frauen als Männer, männliche Patienten weisen in dieser Studie aber kürzere Überlebenszeiten auf und haben somit

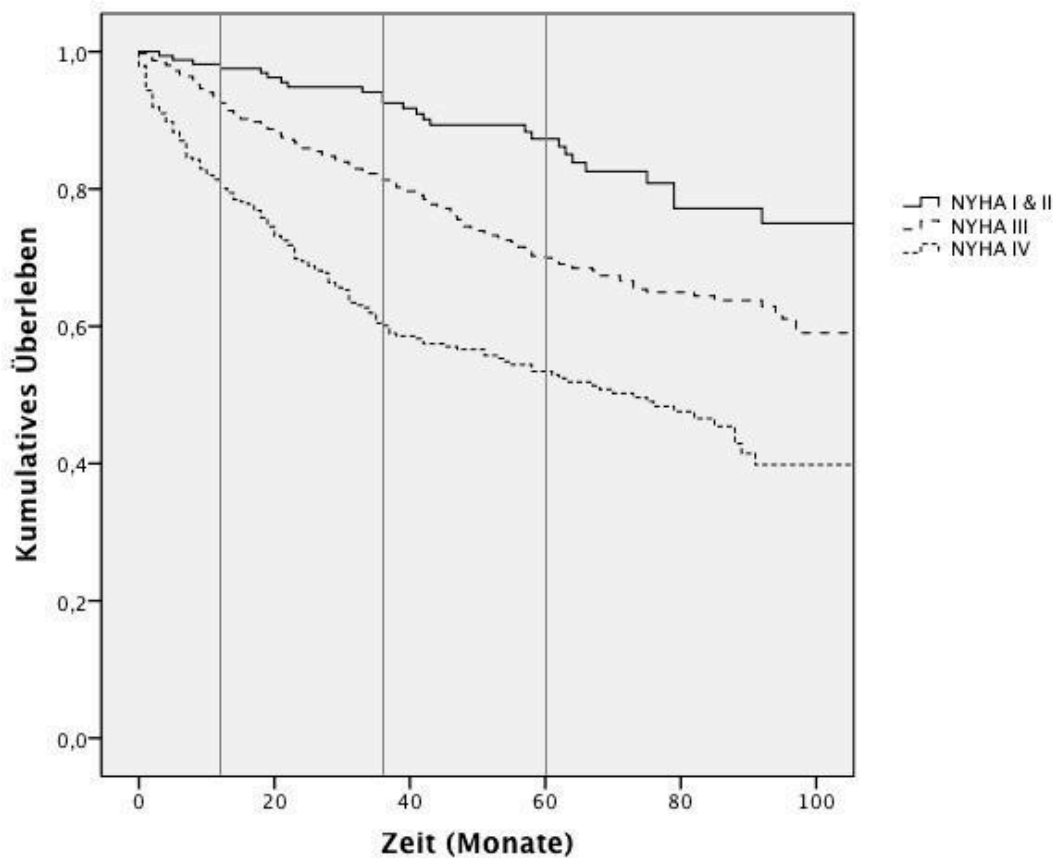
eine schlechtere Prognose. In der vorliegenden Statistik lag die mittlere Überlebenszeit für weibliche Patienten bei 145 Monaten, wohingegen männliche Patienten ein mittleres Überleben von nur 85 Monaten am Ende des Beobachtungsintervalls aufwiesen. Der Log Rank – Test war hochsignifikant mit  $p < 0,001$ .



**Abb. 4.3:** Überlebensfunktionen getrennt nach Geschlecht

Wie in 3.4.2 beschrieben wurden die Patienten gemäß der NYHA – Klassifikation nach dem Grad ihrer Dyspnoe eingeteilt. Die NYHA – Klassifizierung lag bei insgesamt 1269 Patienten vor. Von diesen befanden sich 164 in NYHA I und II (aufgrund der niedrigen Patientenanzahl in beiden Gruppen in allen Analysen zusammengefasst), 765 in NYHA III und 340 in NYHA IV mit 5 – Jahres - Überlebensraten von 87,3%, 70,2% und 54,4%.

Die mittleren Überlebenszeiten am Ende des Beobachtungsintervalls für die verschiedenen Gruppen lagen bei 121 Monaten für Gruppe I und II und 107 und 86 Monaten für die Gruppen III und IV. Der Log Rank – Test war mit  $p < 0,001$  und einem Chi – Quadrat von 70 hochsignifikant bezüglich unterschiedlicher Überlebenschancen in den verschiedenen NYHA – Gruppen. Die Überlebensfunktionen nach NYHA – Klassifizierung sind in Abbildung 4.4 dargestellt.



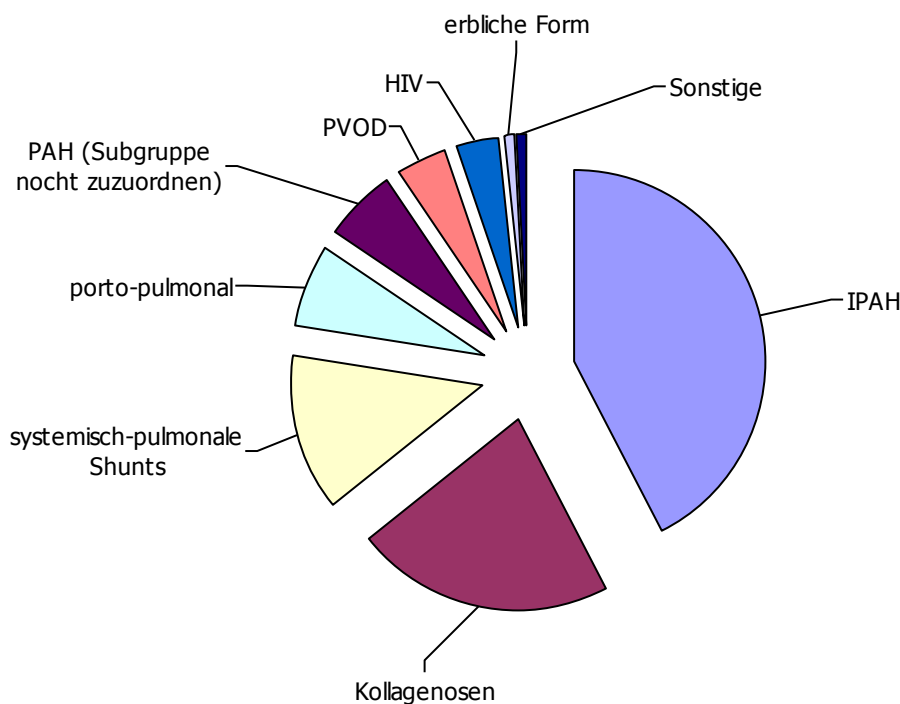
**Abb. 4.4:** Überlebensfunktionen nach NYHA – Klassifizierung, Hilfslinien bei 1, 3 und 5 Jahren

Um den Einfluss des Diagnosedatums und somit der Aufnahme der Behandlung in unserem Zentrum auf das Überleben zu untersuchen, wurden die Patienten nach zur Verfügung stehenden Therapieformen drei verschiedenen Perioden zugeteilt (Gruppe I: 1991 – 2001, N = 361, Gruppe II: 2002 – 2006, N = 334, Gruppe III: 2007 – 20010, N = 106). Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Datum des Erstkontaktes und der Überlebensdauer festgestellt werden ( $p = 0,118$ , Chi – Quadrat = 5,875).

#### 4.2.1 WHO - Gruppe I: PAH

Die Häufigkeiten der verschiedenen Subgruppen der PAH – Patienten stellten sich wie folgt dar: Von den 615 Patienten befanden sich 261 (42,4%) in der Gruppe IPAH, 134 (21,8%) in Kollagenosen, 81 (13,2%) in systemisch-pulmonale Shunts und 43 (7%) in porto-pulmonale Hypertonie. PVOD und HIV stellten nur jeweils 4,1% und 3,7% dar (25 und 23 Patienten). Die Verteilung der PAH - Patienten auf die unterschiedlichen Subgruppen stellt Abbildung 4.6 dar.

Die 1-, 3-, 5- und 10- Jahres – Überlebensraten für PAH - Patienten lagen bei 89,8%, 78,1%, 67,2% und 53,1%. Von den 615 PAH – Patienten verstarben 195 innerhalb des Studienzeitraumes (1991 – 2010).

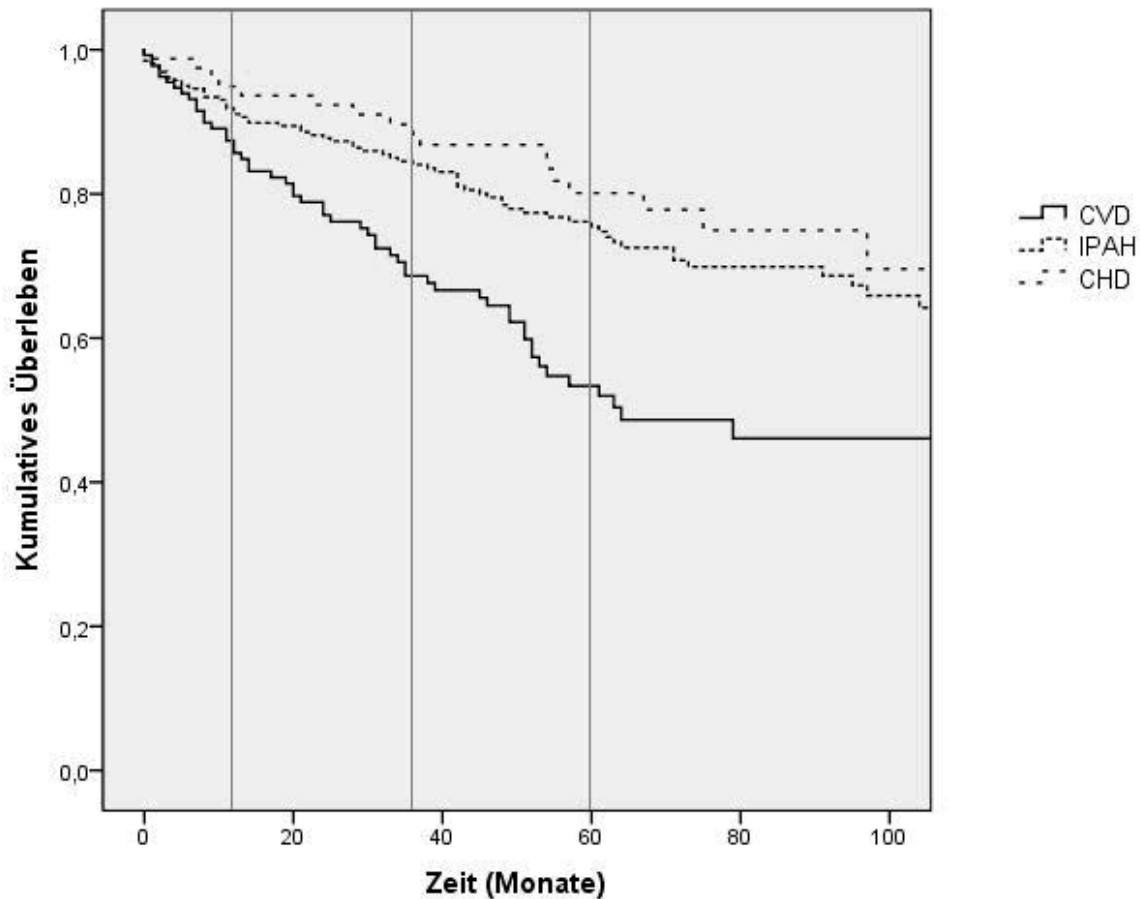


**Abb. 4.5:** Verteilung der Häufigkeiten innerhalb der Subgruppen des PAH – Patientenkollektivs. Die Subgruppe „Sonstige“ umfasst 3 Patienten mit Chemotherapie, und jeweils 1 Patienten mit PCH bzw. Sichelzellanämie.

Innerhalb der Gruppe der PAH Patienten konnte für die Subgruppe der Eisenmenger – Patienten die beste 5 – Jahres – Überlebensrate (79%) festgestellt werden. Darauf folgten IPAH – Patienten mit 76,3% bzw. 74,7%. Die schlechteste Prognose kam der Subgruppe PVOD mit zu (20,8% nach 5 Jahren). Einen Vergleich zwischen den PAH – Subgruppen CVD, IPAH und CHD zeigt Abbildung 4.7. Die Unterschiede bezüglich des Mortalitätsrisikos zwischen den drei Kohorten waren hochsignifikant ( $p > 0,001$ , Chi –



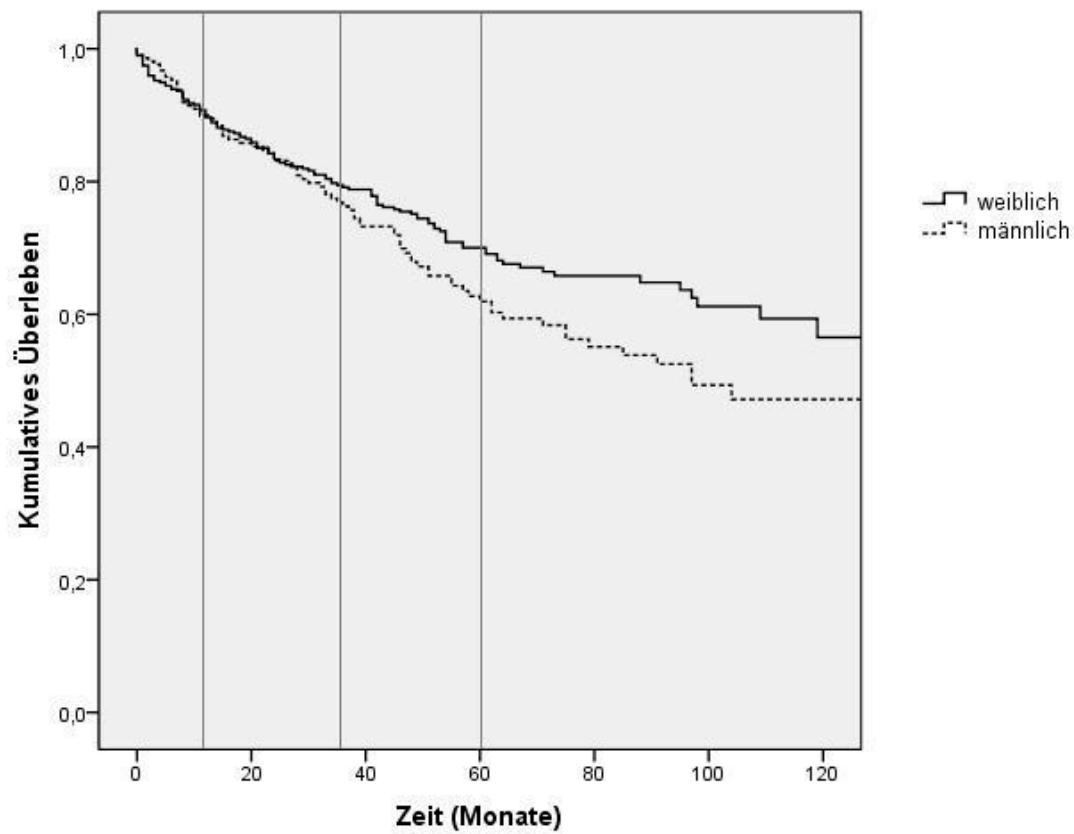
Quadrat 22,9). Die 1-, 3- und 5- JÜR für die Gruppe CVD lagen bei 85,7%, 68,6% und 52%, diejenigen der Gruppe IPAH bei 91,1%, 84,1% und 75,5% und diejenigen der Gruppe CHD bei 94,9%, 88,3% und 80,1%. Die mittleren Überlebenszeiten für die drei Kohorten am Ende der Beobachtungsperiode betrugen 86 Monate für CVD -, 121 Monate für IPAH - und 124 Monate für CHD – Patienten.



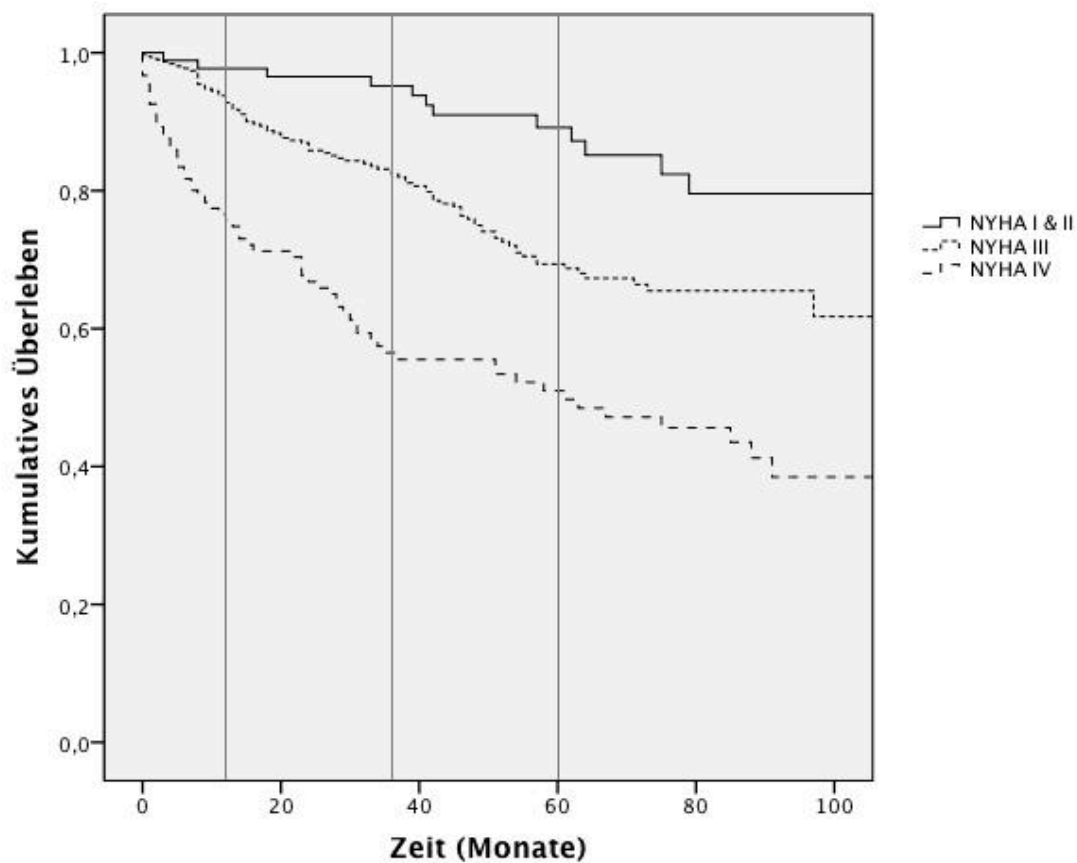
**Abb. 4.6:** Überlebensfunktionen der PAH – Subgruppen CVD, IPAH und CHD, Hilfslinien bei 1, 3 und 5 Jahren

Von den 615 PAH – Patienten waren 399 weiblich und 216 männlich (Verhältnis Frauen: Männer = 1,8:1). Am Ende des Beobachtungsintervalls waren 116 (29,1%) der weiblichen und 79 (36,6%) der männlichen Patienten verstorben. Abbildung 4.7 zeigt die Kaplan – Meier Kurven für beide Geschlechter für die Gruppe PAH.

Von 525 PAH – Patienten befanden sich 90 in NYHA – Klasse I und II, 314 in Klasse III und 121 in Klasse IV. Das prozentuale Überleben am Ende der Beobachtungsperiode lag bei 89,2%, 69,4% und 49,7% (siehe Abb. 4.8). Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit der NYHA – Klassifikation I sind die Klassen I und II zusammengefasst worden.

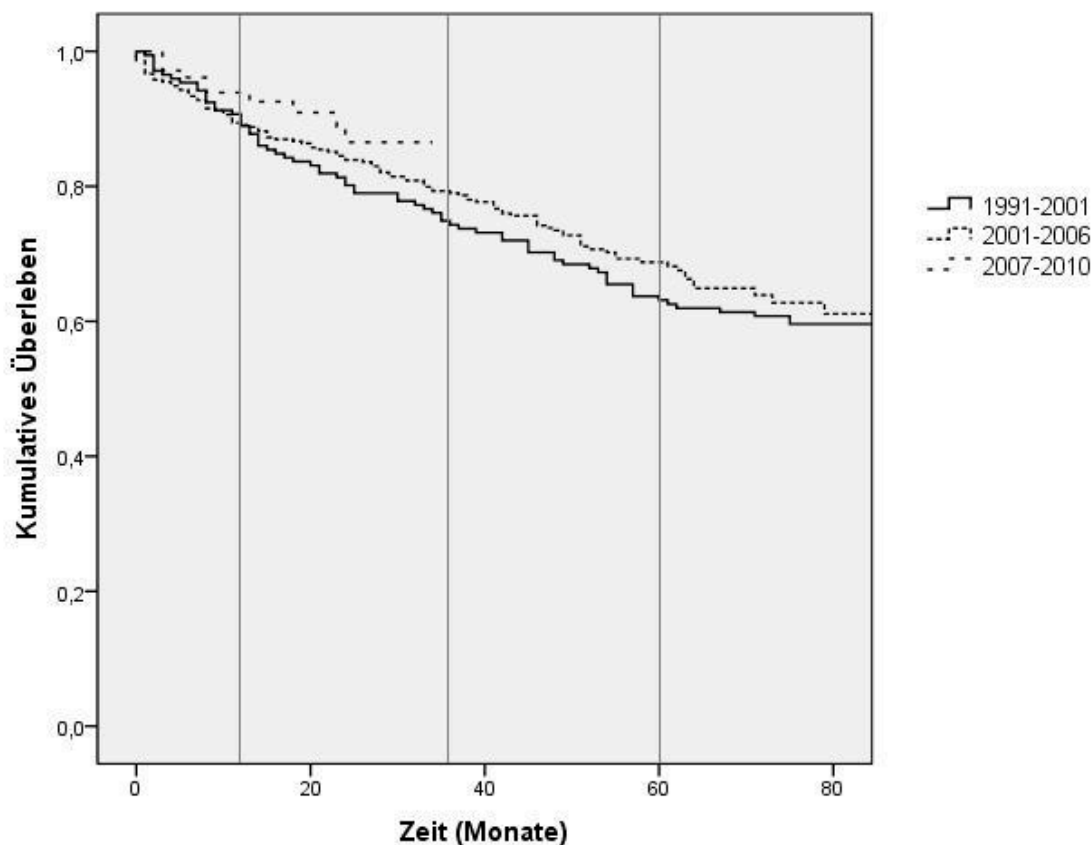


**Abb.4.7:** Überlebensfunktionen getrennt nach Geschlecht, Gruppe PAH, Hilfslinien bei 1, 3, 5 Jahren



**Abb. 4.8:** Überlebensfunktionen nach NYHA-Klassifizierung, Gruppe PAH, Hilfslinien bei 1, 3, 5 Jahren

Die Verteilung der PAH – Patienten nach Diagnosezeitraum war wie folgt: Gruppe I (1991 – 2001) 175 Patienten, Gruppe II (2002 – 2006) und III (2007 – 2010) jeweils 334 und 106 Patienten. Die Zeiträume wurden nach den verschiedenen zur Verfügung stehenden Therapien gewählt: Bis 2002 stand lediglich Iloprost zur Verfügung. Ab dem Jahr 2002 wurde Sildenafil zur Therapie eingesetzt, zusätzlich ab 2004 Ambri-sentan (zur Vereinfachung und zum besseren Vergleich untereinander wurde eine große Gruppe 2002 – 2006 und nicht zwei kleinere Zeiträume von 2002 – 2004 und 2004 – 2006 gebildet). 2007 bis 2010 stellt den jüngsten Diagnosezeitraum dar, in dem von Beginn der Erkrankung an alle aufgeführten Präparate eingesetzt werden konnten. Auch innerhalb der Gruppe der PAH – Patienten ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Diagnosedatum und den Überlebensfunktionen ( $p = 0,057$ , Chi – Quadrat = 24,5). Allerdings zeigte sich eine Tendenz, dass Gruppe I eine schlechtere Prognose verglichen mit den übrigen Gruppen aufwies (Abb. 4.9).

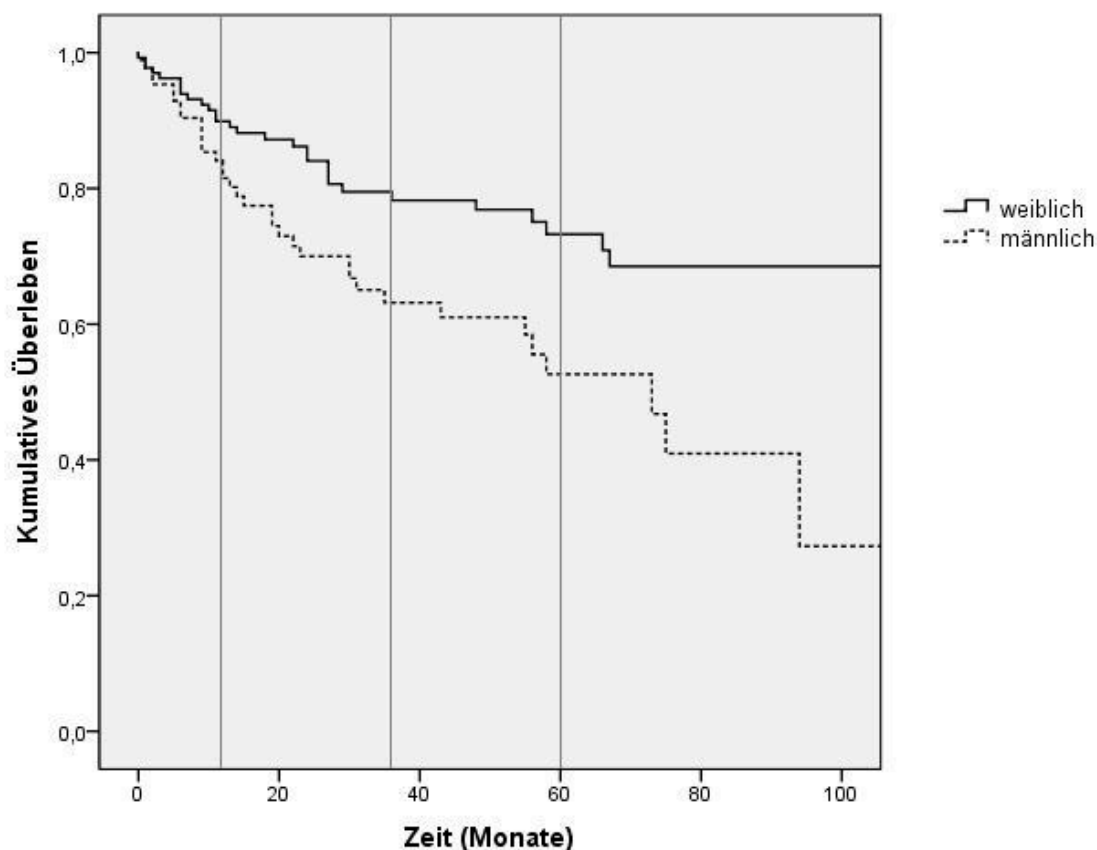


**Abb. 4.9:** Überlebensfunktionen nach Diagnosedatum, Hilfslinien bei 1, 3, 5 Jahren

#### 4.2.2 WHO – Gruppe II: PVH

Von allen PH – Subgruppen hatte die Gruppe PVH die zweit schlechteste Prognose mit einer 5 – Jahres – Überlebensrate von 65,2%. 225 Patienten mit PVH wurden in die Statistik eingeschlossen, von denen 63 innerhalb der Beobachtungsperiode verstarben.

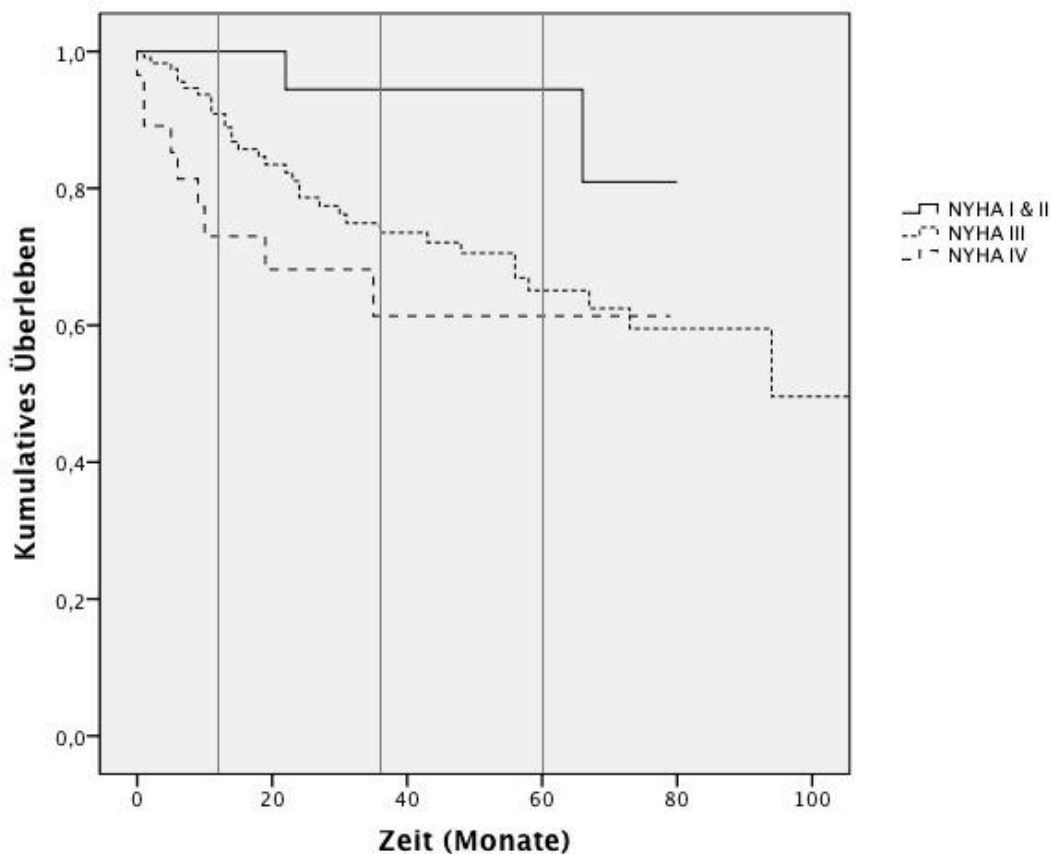
Mit einem Verhältnis von 1,5 : 1 zwischen Frauen und Männern stellten sich auch innerhalb der PVH – Gruppe weibliche Patienten als zahlenmäßig überlegen dar. Die 5 – Jahres – Überlebensrate für Frauen lag bei 73,2%, die für Männer hingegen nur bei 52,6% (siehe Abb. 4.10).



**Abb. 4.10:** Überlebensfunktionen getrennt nach Geschlecht, Gruppe PVH, Hilfslinien bei 1, 3, 5 Jahren

171 PVH – Patienten konnten nach den oben genannten NYHA – Stufen klassifiziert werden. Hiervon befanden sich 24 in NYHA I und II, 118 in NYHA III und 29 in NYHA IV. Das Überleben nach 5 Jahren für die NYHA – Klassen III und IV war schlechter (65,1% und 61,3%) als in der Klassen I und II (94,4% vgl. Abb. 4.11). In dieser Subdifferenzierung für die Gruppe der PVH - Patienten der Überlebensfunktionen nach NYHA – Klassifizierung ergaben sich ebenso wie in der Gesamtanalyse der

Überlebensraten nach NYHA die folgenden Zusammenhänge: die NYHA – Klassen III und IV wiesen schlechtere Überlebensraten auf als die NYHA – Klassen I und II.

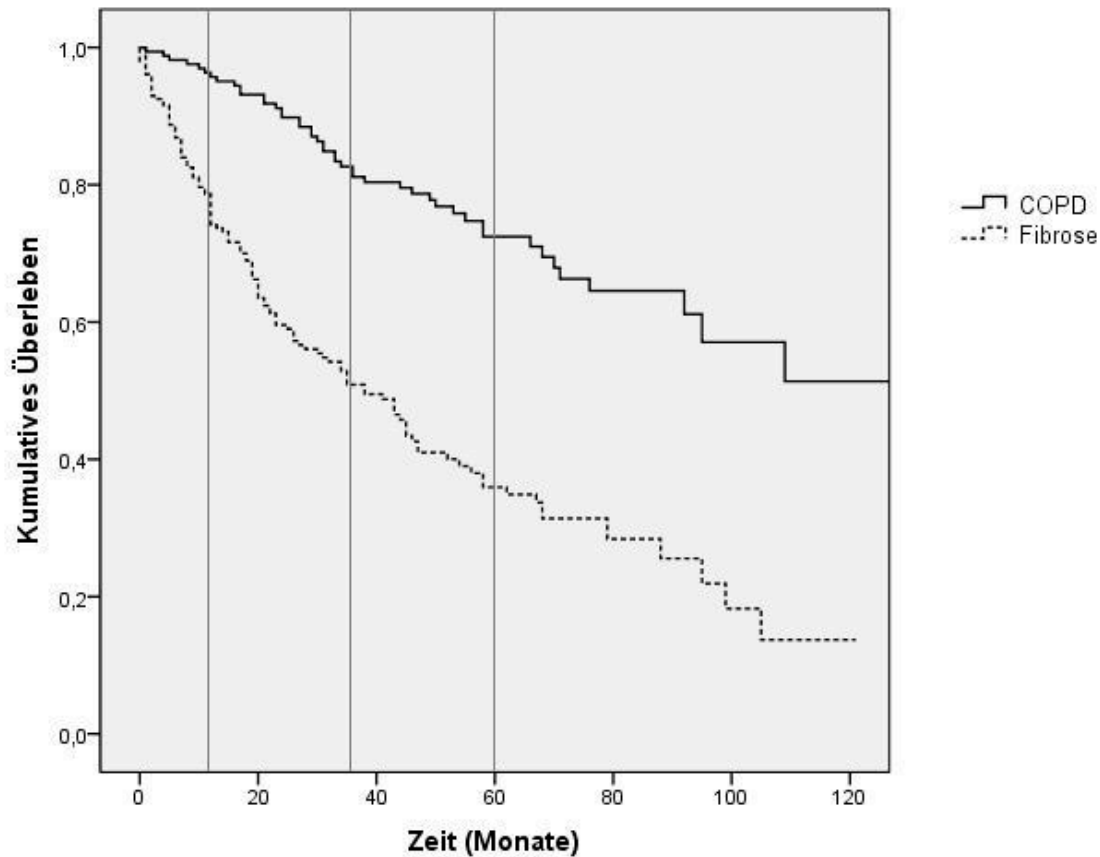


**Abb. 4.11:** Überlebensfunktionen nach NYHA – Klassifizierung, Gruppe PVH, Hilfslinien bei 1, 3, 5 J.

#### 4.2.3 WHO – Gruppe III: Lungenerkrankungen

In Gruppe III präsentierte sich die Mehrzahl der Patienten mit COPD oder Fibrose. Von den insgesamt 439 Patienten mit Lungenerkrankungen wiesen 166 eine COPD und 234 eine Lungenfibrose auf. Hiervon wiederum verstarben 45 Patienten der COPD – Gruppe und 124 Patienten der Fibrose – Gruppe innerhalb des Beobachtungsintervalls. Die 1-, 3- und 5 – Jahres – Überlebensraten für die gesamte Gruppe lagen bei 86,6%, 65,4% und 53,7%.

Im Hinblick auf die Überlebenskurven für die Subgruppen COPD und Fibrose (siehe Abb. 4.12) wiesen Patienten mit COPD ein deutlich besseres Überleben nach 5 Jahren auf als solche mit Fibrose (72,4% versus 36,0%).

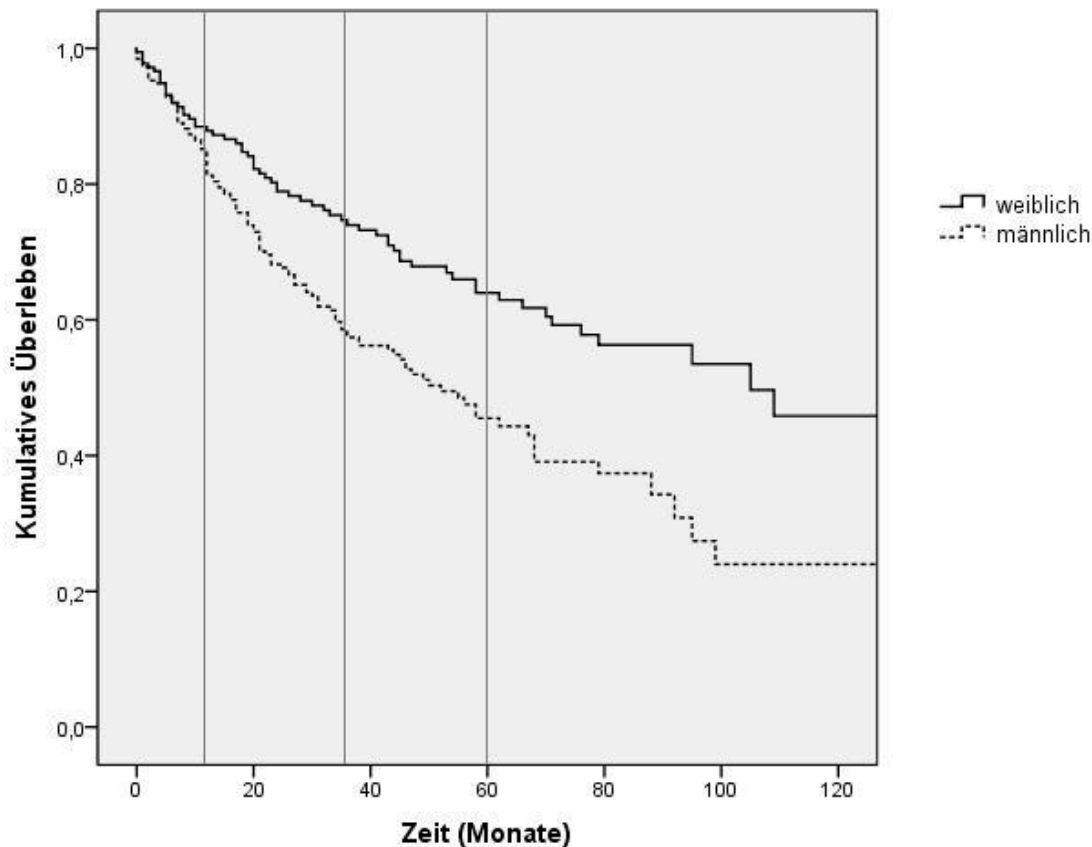


**Abb. 4.12:** Kaplan – Meier Überlebenskurven für die Subgruppen COPD und Fibrose, Hilfslinien bei 1, 3 und 5 Jahren

Bei Patienten mit Lungenerkrankungen lebten 65,6% der Frauen und 53,5% der Männer am Ende der Beobachtungsperiode. Die mittleren Überlebenszeiten lagen bei 127 Monaten für weibliche und 67 Monaten für männliche Patienten (siehe Abb. 4.13). Diese Resultate entsprechen sowohl den Ergebnissen der zuvor genannten Subgruppen PAH und PVH als auch denen der gesamten Studienpopulation, dass Frauen bei PH bessere Überlebensraten aufweisen als Männer. Mit einem Verhältnis von 0,7 : 1 zwischen Frauen und Männern war dies die einzige PH – Subgruppe, in der männliche Patienten zahlenmäßig gegenüber Weiblichen überwogen.

Eine Klassifizierung nach NYHA war bei 249 Patienten mit PH bei Lungenerkrankungen verfügbar. Die Überlebensraten am Ende des Beobachtungszeitraumes für die NYHA – Klassen I bis IV betrugen 66,7%, 41,7%, 67,2% und 48,5% (hier zur Anschauung NYHA I und II getrennt). In NYHA - Klasse III und IV befanden sich 131 und 103 Patienten, in NYHA I und II jedoch nur 15 Patienten. Im Gegensatz zu den übrigen PH- Subgruppen war das Überleben für Patienten in den NYHA – Klassen III

und IV nicht erniedrigt gegenüber denjenigen in NYHA I und II (daher keine Abbildung).

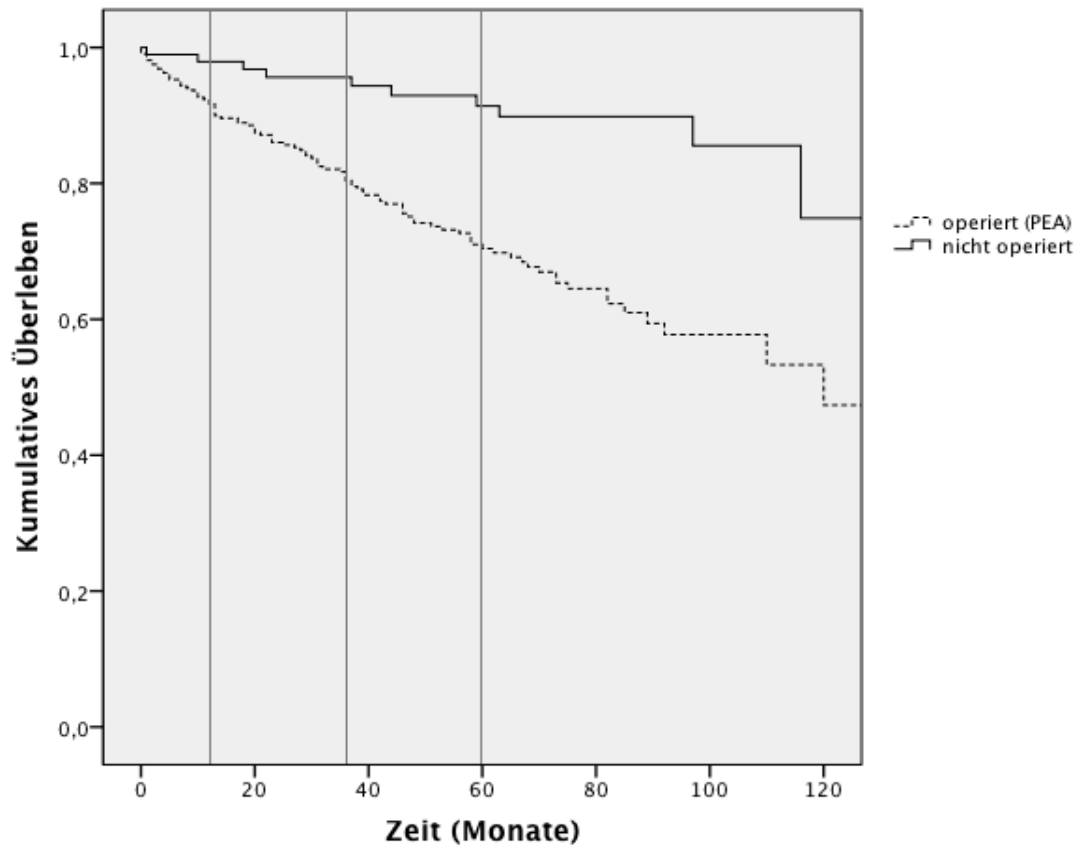


**Abb. 4.13:** Überlebensfunktionen getrennt nach Geschlecht, Gruppe Lungenerkrankungen, Hilfslinien bei 1, 3, 5 Jahren

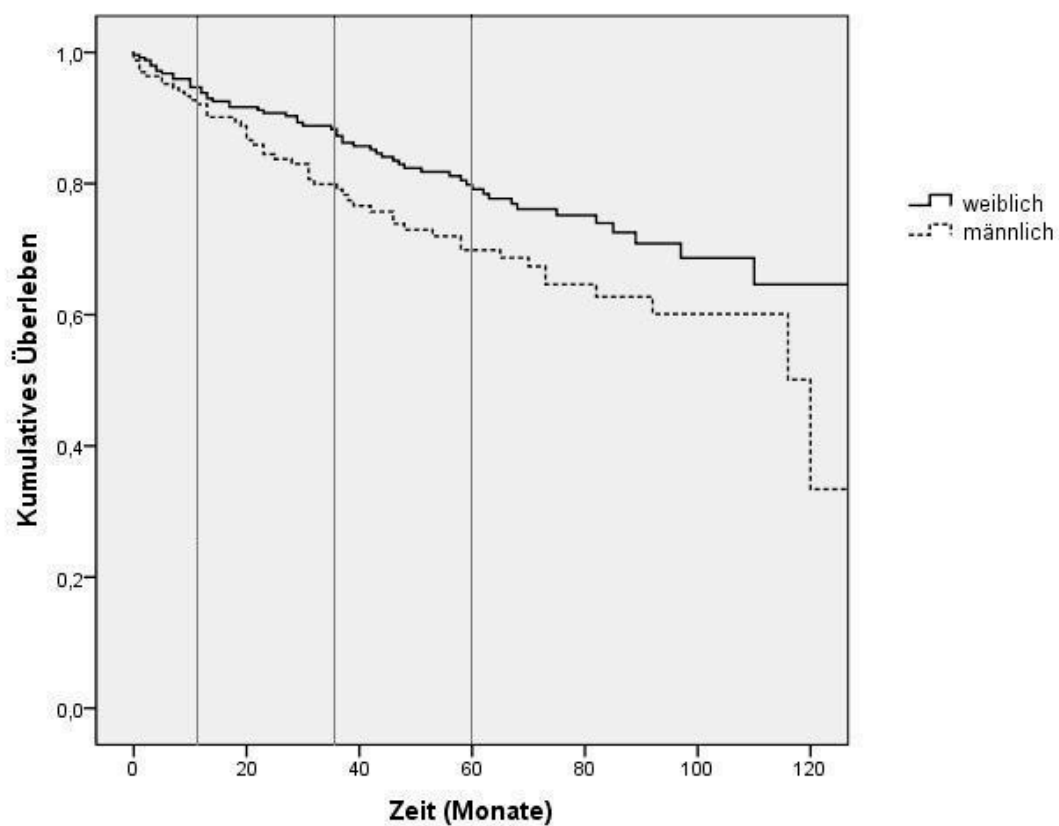
#### 4.2.4 WHO – Gruppe IV: CTEPH

Patienten mit CTEPH präsentierten das beste Überleben im Vergleich zu den anderen PH – Subgruppen. Von den 419 Patienten verstarben 102 (24,3%) innerhalb des Beobachtungsintervalls und 96 (23%) unterzogen sich einer PEA. Die 5 - Jahres - Überlebensrate von denjenigen CTEPH – Patienten, die sich einer PEA unterzogen lag bei 91,4%, wohingegen sie innerhalb der Gruppe der konservativ behandelten Patienten nur bei 70,4% lag ( $p < 0,001$ ), vgl. Abb. 4.14.

253 Patienten waren weiblich und 166 männlich (Verhältnis Frauen: Männer = 1,5 : 1). Mit 5 – Jahres – Überlebensraten von 75,9% für Frauen und 63,4% für Männer kommt auch in dieser Subgruppe Frauen eine bessere Prognose zu als Männern (vgl. Abb. 4.15).



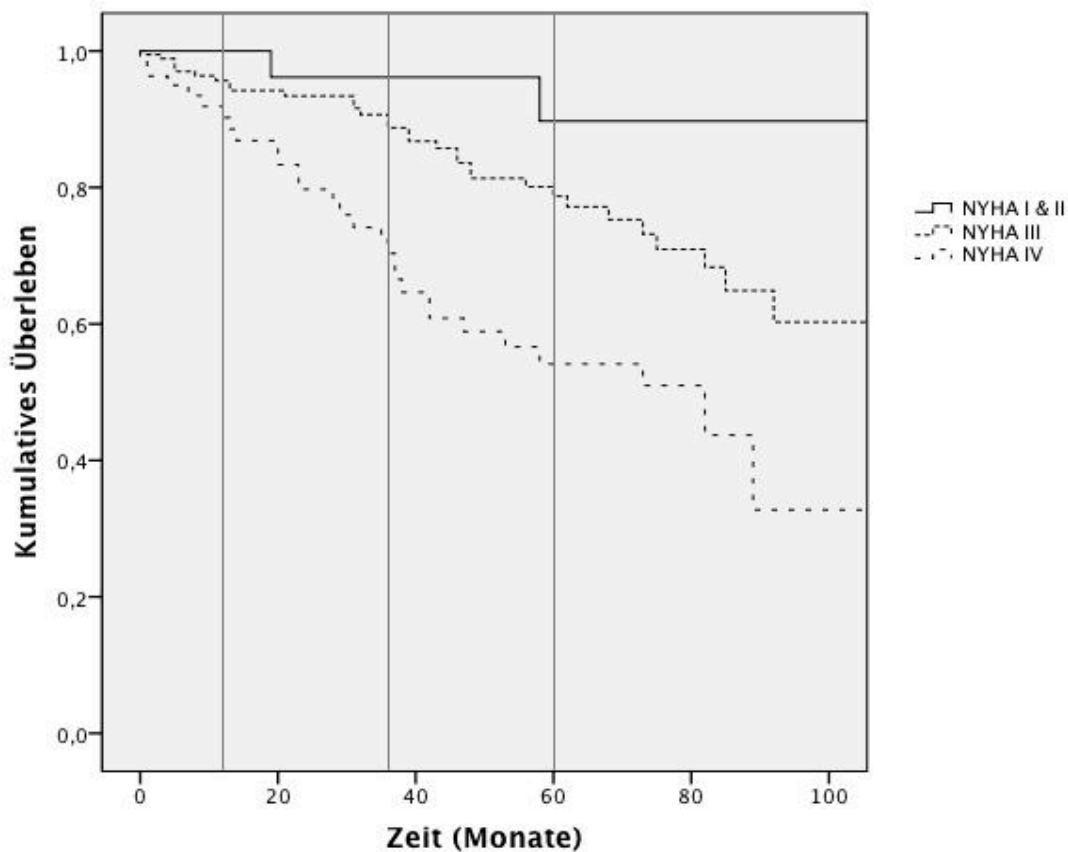
**Abb. 4.14:** Überlebensfunktionen operierter vs. nicht operierter Patienten, Hilfslinien bei 1, 3, 5 J.



**Abb. 4.15:** Überlebensfunktionen getrennt nach Geschlecht, Gruppe CTEPH, Hilfslinien bei 1, 3, 5 J.



Die NYHA – Klassen konnten in 307 CTEPH – Fällen ermittelt werden. Hiervon wurden 35 Patienten der Gruppe NYHA I und II, 189 NYHA III und 83 NYHA IV zugeordnet. Das prozentuale Überleben nach 5 Jahren lag bei 89,7%, 78,7% und 54,2% für die NYHA – Klassen I bis IV (vgl. Abb. 4.16)



**Abb. 4.16:** Überlebensfunktionen nach NYHA – Klasse, Gruppe CTEPH, Hilfslinien bei 1, 3, 5 Jahren

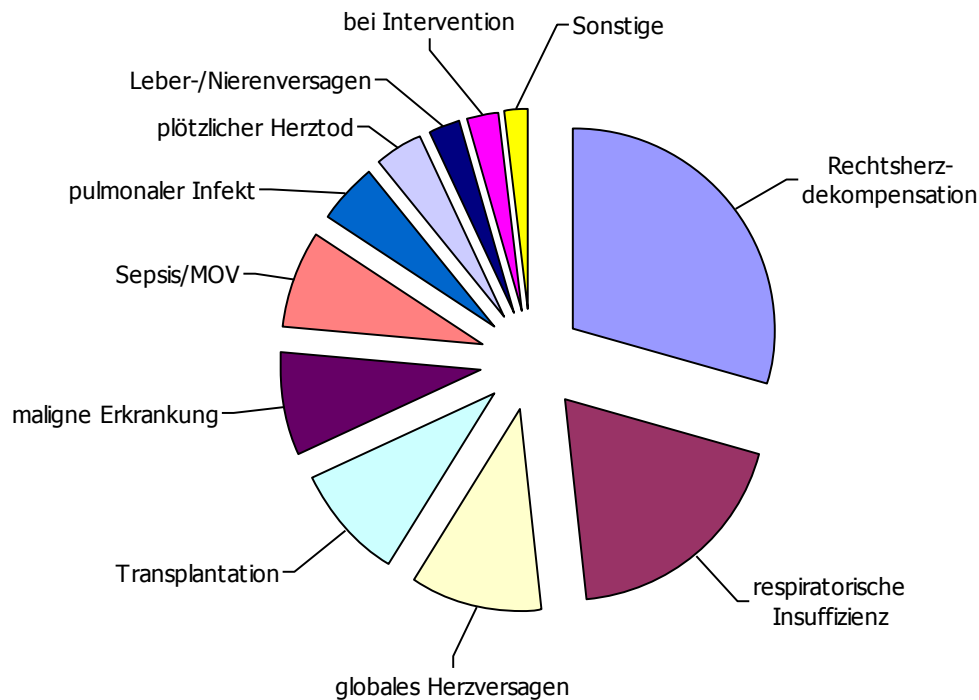
#### 4.2.5 WHO – Gruppe V: Verschiedene

28 Patienten mit PH verursacht durch verschiedenste oder unklare Mechanismen stellten Gruppe V dar. Aufgrund der kleinen Größe und der gemischten Ätiologien dieser Gruppe wurden keine detaillierten Analysen durchgeführt.

### 4.3 Todesursachen

Die Verteilung der Todesursachen innerhalb der Studienpopulation stellt Abbildung 4.8 dar.

Zu 340 verstorbenen Patienten konnte eine Todesursache ermittelt werden. Bei diesen Patienten verstarben die meisten an Rechtsherzdekompensation in Relation zur PH (29,4%). Zweithäufigste Todesursache war respiratorische Insuffizienz (18,8%), gefolgt von globalem Herzversagen (10,6%). 8,5% der Patienten verstarben an einer malignen Erkrankung, 9,1% unterzogen sich einer Transplantation (und wurden somit als verstorben gekennzeichnet) und 5,0% kamen im Rahmen eines pulmonalen Infektes ums Leben.



**Abb. 4.17:** Verteilung der verschiedenen Todesursachen innerhalb der Studienpopulation. MOV = Multiorganversagen. Die Subgruppe „bei Intervention“ umfasst Prozeduren wie Bronchoskopie, Rechtsherzkatheter oder auch PTEA.

## 4.4 Prognostische Parameter

Um mögliche Prädiktoren für Mortalität bei PH zu identifizieren, wurde eine Cox – Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden die folgenden Parameter bezüglich ihrer prädiktiven Eigenschaften im Hinblick auf das Überleben bei allen Klassen von PH ohne Differenzierung verschiedener Subgruppen untersucht: Alter, Geschlecht, NYHA – Klasse, Natrium- und Kaliumwerte im Plasma, Harnsäure, Harnstoff, GGT, Leukozytenzahl, BNP, zurückgelegte Strecke und Sättigung im 6 – Minuten – Gehtest, Herzfrequenz, CO (*cardiac output*),  $RR_{sys}$ , ZVD, PVR und Ödemstatus. Die Cox – Regressionsanalyse wurde in univariater und multivariater Form durchgeführt.

### 4.4.1 Univariate Cox – Regression

Die Ergebnisse aus der univariaten Cox – Regressionsanalyse der getesteten Parameter zeigt Tabelle 4.2. Alle Parameter stellten sich als signifikant bezüglich des Überlebens bei PH heraus.

Folgende Parameter konnten aufgrund eines positiven Regressionskoeffizienten und eines *hazard ratios* (HR) von  $> 1$  als negative Prädiktoren identifiziert werden: Harnsäure, Harnstoff,  $\gamma$ GT, Leukozytenzahl, BNP, Herzfrequenz und das Vorhandensein von Ödemen. Demzufolge sind erhöhte Werte dieser Parameter mit einer schlechteren Prognose und einer kürzeren Überlebenszeit bei PH assoziiert.

Natrium, zurückgelegte Strecke und Sättigung im 6 – Minuten – Gehtest, CO sowie  $RR_{sys}$  stellten sich mit HR – Werten von  $< 1$  als positive Prädiktoren dar. Analog bedingen erhöhte Werte dieser Parameter bessere Überlebenszeiten bei PH.

### 4.4.2 Multivariate Cox – Regression

In der multivariaten Analyse wurde der Effekt aller oben genannten Parameter auf das Überleben in Abhängigkeit von den Faktoren Alter, Geschlecht und PVR untersucht. Erhöhte Werte von Harnsäure, Harnstoff, NYHA – Klasse, Leukozytenzahl und Herzfrequenz waren mit besserem Überleben assoziiert, wohingegen Natrium, Distanz und Sättigung im 6 – Minuten – Gehtest, CO und  $RR_{sys}$  einen Zusammenhang mit erhöhter Mortalität aufwiesen (vgl. Tabelle 4.2). Die übrigen Parameter zeigten nach Assoziation mit Alter, Geschlecht und PVR keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Parameter	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		N
	p-Wert	HR (95% KI)		p-Wert	HR (95% KI)	
NYHA	-	-	K 1+2	.014	Referenz	341
			K 3	.074	1.91 (0.94-3.89)	
			K 4	.006	2.80 (1.34-5.87)	
HF	<.001	1.02 (1.01-1.03)	Q1	.013	Referenz	408
[1/min]			Q2	.014	1.97 (1.14-3.39)	
			Q3	.007	2.11 (1.22-3.63)	
			Q4	.001	2.44 (1.42-4.21)	
Leukozyten	.004	1.09(1.03-1.16)	Q1	.003	Referenz	396
[Giga/L]			Q2	.068	1.65 (0.96-2.83)	
			Q3	.703	0.91 (0.56-1.48)	
			Q4	.009	1.87 (1.17-3.00)	
Harnstoff	.001	1.01(1.00-1.02)	Q1	.048	Referenz	388
[mg/dL]			Q2	.810	1.06 (0.64-1.76)	
			Q3	.704	1.10 (0.67-1.79)	
			Q4	.011	1.91 (1.16-3.16)	
BNP	.029	1.00(1.00-1.00)	Q1	.635	Referenz	139
[pg/mL]			Q2	.788	0.85 (0.27-2.70)	
			Q3	.406	1.54 (0.55-4.30)	
			Q4	.493	1.47 (0.49-4.45)	
Natrium	<.001	.94(0.92-0.96)	Q1	<0.001	Referenz	960
[mMol/L]			Q2	.540	0.89 (0.61-1.30)	
			Q3	.361	1.17 (0.84-1.64)	
			Q4	.002	1.69 (1.22-2.34)	
Strecke 6mwt	<.001	1.00(.99-1.00)	Q1	.000	Referenz	310
[m]			Q2	.046	1.87 (1.01-3.47)	
			Q3	.004	2.80 (1.39-5.67)	
			Q4	.000	5.25 (2.89-9.54)	
Sättigung 6mwt	0.001	0.97(0.95-0.99)	Q1		Referenz	271
[%]			Q2	.538	1,35 (0.52-3.51)	
			Q3	.023	2.73 (1.15-6.49)	
			Q4	.017	2.84 (1.21-6.69)	
Harnsäure	<.001	1.23(1.13-1.33)	Q1	.000	Referenz	348
[mg/dL]			Q2	.349	0.73 (0.38-1.40)	
			Q3	.208	1.41 (0.83-2.39)	
			Q4	.002	2.34 (1.37-3.97)	
RR sys	<0.001	1.11(1.10-1.12)	Q1	<0.001	Referenz	721
[mmHg]			Q2	<0.001	2.07 (1.47-2.91)	
			Q3	<0.001	2.57 (1.83-3.62)	
			Q4	<0.001	3.03 (2.18-4.21)	

**Tab. 4.2:** Ergebnisse aus der uni- und multivariaten Cox – Regressionsanalyse. Die multivariate Analyse wurde in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, PVR durchgeführt. Q1 – 4 = Einteilung der Parameter in 4 verschiedene Quartile vor Durchführung der multivariaten Analyse. K 1 -

4 = Einteilung in NYHA Klassen 1 bis 4, HR = *hazard ratio*, KI = 95%-Konfidenzintervall, GGT = Gamma – Glutamyltransferase, BNP = *Brain natriuretic peptide*, 6mwt = *6 minute walk test* (6 – Minuten – Gehstest), HF = Herzfrequenz, RRsyst = systolischer Blutdruck

Eine Einteilung der Patienten nach ätiologischen Klassen vor Durchführung der Cox – Regressionsanalyse verändert die Ergebnisse erheblich: Viele Parameter, die in zahlreichen Veröffentlichungen als prädiktiv bei PAH – Patienten identifiziert wurden und in der klinischen Evaluation für alle PH – Patienten herangezogen wurden, verlieren ihre prädiktive Aussagekraft in der Analyse anderer ätiologischer PH - Subgruppen. Somit stellte sich beispielsweise die NYHA – Klasse als zuverlässiger prognostischer Wert für die PH – Klassen I, II und IV heraus, für Patienten mit PH bei Lungenerkrankungen lässt die NYHA – Klasse keine Prognose hinsichtlich des Überlebens zu (N = 247). Ebenso konnte lediglich für die Subgruppen I, II und IV gezeigt werden, dass eine größere zurückgelegte Strecke im 6 – Minuten – Gehstest mit einem besseren Überleben assoziiert ist, für Gruppe III konnte dieser Zusammenhang nicht belegt werden. Eine erhöhte Herzfrequenz als starker Prädiktor für eine schlechtere Prognose konnte nur für die WHO – Gruppe I gezeigt werden.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Überblick über klinische und hämodynamische Parameter und Überlebensdaten von Patienten, die im Zentrum für PH in Giessen innerhalb der letzten 19 Jahre diagnostiziert und behandelt wurden, gegeben. Patienten mit allen relevanten Arten von PH wurden, getrennt nach WHO – Klassen, beobachtet und zugehörige Daten wurden in einer zentralen Datenbank gesammelt. Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit die Daten von 1725 Patienten mit PH aus dieser monozentrischen Datenbank analysiert. Sowohl die Grundcharakteristika der Studienpopulation als auch Überlebensraten des Gesamtkollektivs sowie innerhalb der verschiedenen Subgruppen wurden ermittelt und mit Hilfe von log - rank – Tests verglichen. Zusätzliche Analysen bezüglich eines möglichen prognostischen Wertes von verschiedenen klinischen und hämodynamischen Parametern wurden durchgeführt.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit setzte sich aus 615 Patienten der Gruppe PAH, 439 Patienten mit PH durch Lungenerkrankungen, 419 Patienten mit CTEPH, 224 Patienten mit PH bei Linksherzerkrankungen sowie 28 Patienten mit PH durch unklare Faktoren zusammen. Im Vergleich zu anderen bereits veröffentlichten Studien zum Thema Mortalität bei PH geht die vorliegende Statistik mit einem wesentlich größeren Stichprobenumfang ( $N = 1725$ ) einher. Studien bezüglich Überleben und Prädiktoren bei Patienten mit PH konzentrieren sich überwiegend auf die Subgruppe PAH, die Datenlage über die restlichen Subgruppen ist jedoch sehr begrenzt. In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals Mortalitätsraten sowie potentielle Prädiktoren für alle Subgruppen von PH sowie für das gesamte Patientenkollektiv aller PH – Patienten ermittelt und analysiert.

### 5.1 Mortalitätsraten

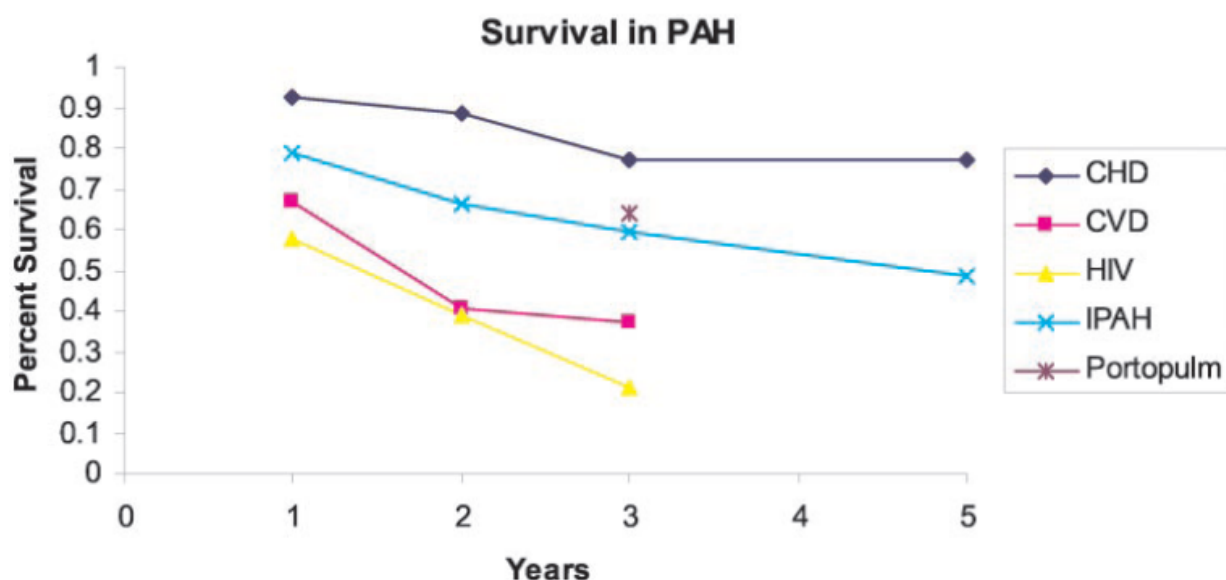
Im Hinblick auf das Überleben nach Ätiologien wurden je nach Gruppe unterschiedliche Mortalitätsraten ermittelt. Das beste Überleben wies die Gruppe der CTEPH - Patienten auf, die zweitbeste Überlebenszeit kam PAH - Patienten zu. Patienten mit PH bei Lungenerkrankungen wiesen eine schlechtere Prognose auf. Innerhalb dieser Gruppe hatten Patienten mit COPD als Begleiterkrankung ein wesentlich besseres Überleben als diejenigen mit Fibrose. Innerhalb der Gruppe der CTEPH – Patienten

zeigten Patienten, die sich einer PEA unterzogen hatten, bessere Überlebensraten als nicht – operierte Patienten. Interessanterweise ähnelten die Kaplan – Meier – Überlebenskurven von nicht – operierten CTEPH – Patienten sehr denjenigen der PAH – Patienten. Ein Vergleich von Patienten, die sich einer PEA unterzogen, war nicht ohne weiteres möglich, da auch Patienten in die statistische Analyse einbezogen wurden, die vor Aufnahme in Giessen in einem anderen Zentrum operiert wurden.

### 5.1.1 Mortalität bei PAH

Verglichen mit den Daten aus anderen PH – Registern wurden in dieser Studie ähnliche Charakteristika bezüglich Alter, Geschlecht und klinischen und hämodynamischen Parametern gefunden [139, 171].

Bezüglich der Mortalitätsraten für die verschiedenen Subgruppen der PAH – Patienten wurden in der vorliegenden Studie folgende Zusammenhänge festgestellt: Die beste mittlere Überlebensrate mit 79% kam den Patienten mit kongenitalen Herzfehlern (Eisenmenger etc.) zu. Darauf folgten die Gruppen IPAH (74,7%), HIV und Kollagenosen mit 65,2% und 59,0%. Patienten mit portopulmonaler Hypertonie und PVOD wiesen die schlechteste Prognose mit Überlebenswahrscheinlichkeiten von 53,5% und 28% auf. Diese Ergebnisse ähneln publizierten Daten von McLaughlin et. al., welche die in Abbildung 5.1 dargestellten Zusammenhänge herausfanden [172].



**Abb. 5.1:** Überleben nach PAH – Subgruppen. CHD = *congenital heart disease*, CVD = *collagen vascular disease* [172]

Demnach belegten Kawut et al. dass das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Sklerodermie und PH höher als das von Patienten mit IPAH ist [173]. Bei Sklerodermie – Patienten sind in der Regel Lungenfunktionelle Parameter stark eingeschränkt. Außerdem leiden sie an Ösophagusmotilitätsstörungen, was ein höheres Aspirationsrisiko mit sich bringt [174-175]. Beide Faktoren begünstigen die Entstehung und Ausbreitung kardiopulmonaler Infekte, was die niedrigen Überlebensraten der Sklerodermie – Patienten zum Teil erklären könnte. Ebenso sind laut Literaturangaben die mittleren Überlebensraten bei PAH bei HIV gegenüber IPAH mit 46% und 53% nicht wesentlich unterschiedlich [176]. Analog kann man ein ähnliches Ergebnis in der vorliegenden Statistik finden, mit mittleren Überlebensraten von 65,2% bei HIV und 74,7% bei IPAH. Bezüglich PH bei HIV ist bekannt, dass eine bestehende HIV – Infektion als Risikofaktor für die Entstehung einer PAH gilt [177]. Außerdem ist die Mortalität bei Patienten mit HIV – PAH öfter mit dem Krankheitsbild der persistierenden PAH assoziiert als mit anderen Komplikationen der HIV – Infektion [16], was die ähnlichen Überlebensraten von HIV – PAH und IPAH erklären könnte. Zusätzlich übt eine antivirale Therapie bei HIV auch positive Effekte auf die PAH aus und senkt die PAH - assoziierte Mortalität bei HIV [178]. Wie in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit fanden Hopkins et al. heraus, dass Patienten mit angeborenen Herzfehlern und PH eine bessere Prognose als IPAH – Patienten aufweisen [179]. Die Überlebensrate bei Eisenmenger Patienten liegt laut Literatur bei 97% nach einem Jahr und bestätigt die o.g. Einordnung laut den vorliegenden Ergebnissen als diejenige Subgruppe unter den PAH – Patienten mit der besten Prognose. Möglicherweise ist die lange Überlebenszeit der Eisenmenger – Patienten auf die Bewahrung der rechtsventrikulären Funktion und die fehlende Druckbelastung des rechten Ventrikels aufgrund der abnormen Strömungsverhältnisse durch den rechts – links – Shunt zurückzuführen [180]. Insgesamt lassen sich die in Abbildung 5.1 aufgeführten Zusammenhänge der Überlebensraten der verschiedenen PAH – Subgruppen untereinander durch die in der oben beschriebenen Statistik ermittelten Resultate bestätigen (vgl. Abb.4.7). Einziger Unterschied ist, dass laut diesen Ergebnissen Patienten mit HIV eine bessere Prognose als solche mit Kollagenosen aufweisen.

Tabelle 5.1 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus verschiedenen Untersuchungen zum Thema Mortalität bei PH.



Studie	Zeitraum	N	Gruppe	1 - JÜR	2 - JÜR	3 - JÜR	5 - JÜR	mittlere Überlebenszeit
USA [82]	1981 - 85	194	PPH	68%		48%	34%	2,8 Jahre
USA [139]	1982 - 06	574	PAH	84%		67%	58%	3,6 Jahre
Japan	1980 - 90	223	PPH				43%	32,5 Monate
Mexico	1977 - 91	61	IPAH					4,04 Jahre
Indien	1977 - 91	61	PPH		48%		32%	22 Monate
Frankreich	2002 - 03	674	PAH	88%				
Frankreich iv.	1992 - 01	178	IPAH	85%	70%	63%	55%	
China	1999 - 04	72	PAH	68%	57%	39%	21%	29,2 Monate
Schweiz	1999 - 04	250	mixed					23,5 Monate
<b>Giessen</b>	<b>1991 - 10</b>	<b>615</b>	<b>PAH</b>	<b>89%</b>	<b>83%</b>	<b>78%</b>	<b>67%</b>	<b>108 Monate</b>
		<b>261</b>	<b>IPAH</b>	<b>91%</b>	<b>87%</b>	<b>84%</b>	<b>76%</b>	<b>121 Monate</b>

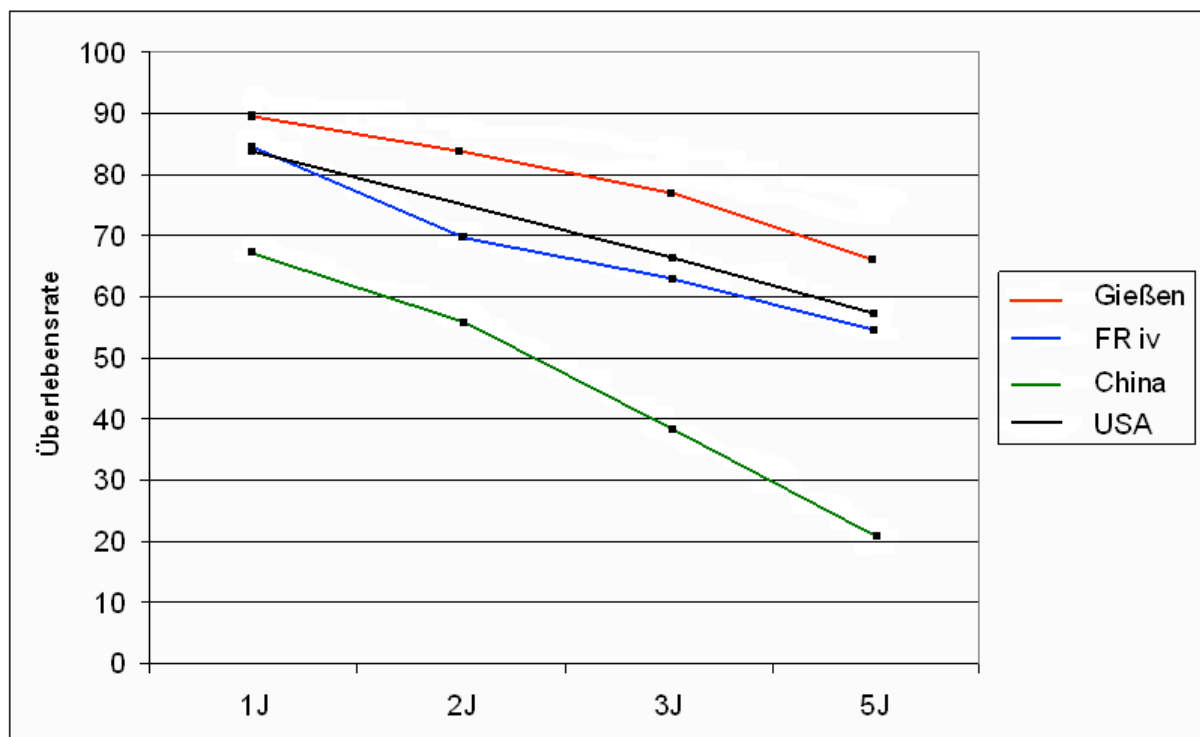
**Tabelle 5.1:** Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien zum Thema Mortalität bei PH

Beim Vergleich dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die Statistiken mit zum Teil erheblichen Unterschieden in den Fallzahlen durchgeführt wurden. Die Studien mit dem größten Stichprobenumfang waren diejenigen aus den USA, aus Frankreich sowie die vorliegende Untersuchung aus Giessen.

Vergleicht man alleine die mittlere Überlebenszeit, so wird deutlich, dass das o.g. Ergebnis mit 108 Monaten deutlich über den anhand der vorherigen Untersuchungen vermuteten Überlebenszeiten liegt. Grund dafür ist sicherlich, dass es sich bei der Klinik, in der die Patienten für die vorliegende Studie behandelt wurden, um ein auf PH spezialisiertes Zentrum handelt. Somit unterzieht sich jeder Patient mit Verdacht auf PH initial einer Rechtsherzchokardiographie sowie Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung. Bei diesen Testungen werden die Wirkungen von NO, inhalativem Iloprost und Sildenafil auf die hämodynamischen Parameter untersucht. Dadurch kann bei Ansprache einer der Substanzen sofort eine individuelle medikamentöse Therapie begonnen werden. Außerdem werden in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie des Universitätsklinikums Giessen und Marburg zahlreiche Medikamentenstudien durchgeführt. Beispielsweise wurden PH – Patienten hier bereits Mitte der 90er Jahre mit inhalativem Iloprost behandelt, obwohl dieses erst seit 2005 bei PH zugelassen ist. Analog dazu wurde der Wirkstoff Sildenafil schon 2001 in Rechtsherzkatheteruntersuchungen getestet und bei positiver Ansprache als Studienmedikation verordnet, wenngleich das Präparat erst seit 2006 zur Therapie der PAH eingesetzt werden darf. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen alle 3 – 6 Monate sorgten für eine enge Anbindung der Patienten an das Zentrum und somit für eine

engmaschige Verlaufskontrolle von Seiten der Klinik. Eventuelle Verschlechterungen der Symptome konnten dadurch relativ schnell bemerkt und behandelt werden. In Abbildung 5.2 wurden die Ergebnisse der verschiedenen Studien aus den USA, Frankreich, China und Giessen noch einmal graphisch dargestellt (vgl. Tabelle 5.1). Die Resultate aus Giessen variieren nicht nur in der mittleren Überlebenszeit, sondern weisen auch im Hinblick auf die einzelnen Überlebensraten nach 1, 2, 3 und 5 Jahren bessere Ergebnisse auf und zeigen in der Graphik die beste Überlebensfunktion.

Beim Vergleich des Einflusses verschiedener Diagnosezeiträume auf das Überleben bei PH wurden keine Unterschiede zwischen den frühen 90er Jahren und den vergangenen Jahren gefunden. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu den Daten des französischen Registers, bei denen Patienten aus der Periode, als es noch keine spezifische PH – Therapie gab, signifikant früher verstarben als diejenigen, deren Erkrankung in den kürzer zurückliegenden Jahren diagnostiziert und behandelt wurde, als intravenöses Epoprostenol für die Behandlung von PAH zugelassen wurde [65].



**Abb. 5.2:** Überlebenskurven der verschiedenen Studien, FR iv= Frankreich unter Therapie mit Ilomedin iv., IPAH – Patienten, China = PAH – Patienten, USA = PAH – Patienten, Giessen = PAH – Patienten

### **5.1.2 Mortalitätsraten in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern**

Laut den o.g. Ergebnissen wiesen die Überlebensraten nach NYHA – Stadien signifikante Unterschiede auf. Somit haben Patienten in NYHA – Klasse IV eine kürzere Überlebenszeit, als Patienten in NYHA – Klasse III, diese wiederum eine schlechtere Prognose als diejenigen in NYHA – Gruppe II. Diese Resultate lassen sich durch zahlreiche Literaturangaben bestätigen. Bereits die NIH – Kohortenstudie belegte, dass das Mortalitätsrisiko höher unter Patienten in NYHA – Klassen III oder IV als unter denjenigen in Klassen I oder II ist [82]. Weitere Untersuchungen bestätigen die Vermutung, dass niedrigere NYHA – Klassen mit besseren Überlebensraten assoziiert sind als NYHA – Klassen III und IV [96-97]. In den Ergebnissen dieser Arbeit hatten Patienten der NYHA – Klasse I eine kürzere mittlere Überlebenszeit als Patienten aus NYHA – Klasse II. Dieses Ergebnis lässt sich durch den geringen Stichprobenumfang der NYHA – Gruppe I von nur 20 Patienten erklären, da ein kleiner Stichprobenumfang ein statistisches Resultat weniger präzise macht.

In der vorliegenden Arbeit waren mehr Frauen als Männer von der Krankheit PH betroffen, männliche Patienten hatten aber schlechtere Überlebenszeiten als weibliche. Dass Frauen häufiger an PH leiden als Männer, ist durch mehrere Studien belegt worden [82, 141-143]. Bezüglich einer Rolle des Geschlechtes als möglichen Einflussfaktor auf die Prognose der Krankheit sind kontroverse Ergebnisse veröffentlicht worden. Einige Untersuchungen fanden keinen signifikanten Einfluss des Geschlechtes auf das Überleben bei PH [82, 141]. Andere Studien publizierten bessere Überlebensraten für männliche Patienten [181], was im Gegensatz zu den in dieser Arbeit erzielten Ergebnissen steht.

### **5.2 Prognostische Parameter**

Die folgenden Parameter stellten sich in der vorliegenden Datenanalyse bei der univariaten Cox – Regression als negative Prädiktoren heraus: Harnsäure, Harnstoff, GGT, Leukozytenzahl, BNP, Herzfrequenz sowie das Vorhandensein von Ödemen. In einer Studie mit 63 IPAH – Patienten stellte sich BNP ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für Mortalität dar [163]. Auch erhöhte Harnsäure – Spiegel sind mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko bei PH – Patienten assoziiert, was sich durch dessen Rolle als Marker bei beeinträchtigtem oxidativen Metabolismus und Gewebshypoxie erklären lässt [164]. Eine neuere Analyse belegte, dass eine Korrelation zwischen

Mortalität bei PH und BNP-, CRP- und Kreatinin – Spiegeln im Plasma bestand. Ebenso waren Infektionen bei PH – Patienten mit einer schlechteren Prognose assoziiert [182]. Diese Publikation bestätigt die in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse von einer erhöhten Leukozytenzahl als negativer Prädiktor für das Überleben bei PH. Eine Erklärung für die Rolle von Harnstoff und  $\gamma$ GT als prognostische Parameter bei PH kann eine mögliche Stauung innerhalb der Leber sein, welche bei Rechtsherzinsuffizienz durch die verminderte Pumpfunktion des rechten Ventrikels zustande kommt und meistens erst bei fortgeschrittener PH auftritt.

Vergleiche der Parameter Herzfrequenz und CVP sind in Tabelle 5.2 dargestellt. Positive Prädiktoren waren laut den oben genannten Ergebnissen Natrium – Wert, Strecke sowie  $O_2$  – Sättigung im 6 mwt, CO und  $RR_{sys}$ . Laut Literatur wurde in den letzten Jahren bekannt, dass Hyponatriämie mit dekompensiertem Rechtsherzversagen und schlechteren Überlebenszeiten bei PH assoziiert ist [165]. Als Begründung für diesen Zusammenhang wird eine neurohumorale Aktivierung des Renin – Angiotensin – Aldosteron – Systems als Antwort auf eine fortgeschrittene rechtsventrikuläre Dysfunktion durch die PH diskutiert. Vergleiche der Parameter CI und  $RR_{sys}$  mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen sind in Tabelle 5.2 dargestellt.

Studie	N	PVR	mPAP	mRAP	CO/CI	SO <sub>2</sub>	mVO <sub>2</sub>	SBP	HR	RVEDP
Sandoval et al										
ma	61				Y	Y		Y		
ua [141]	61	Y	N	Y	Y	N	Y	N	N	N
D´Alonzo et al										
ma	194		Y	Y	Y					
ua [82]	194	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	
Eysmann et al										
ma	26				Y				Y	
ua [161]	26	N	Y	N	Y				Y	
Fuster et al										
ma	120					Y				
ua [85]	120	Y	Y			Y	Y			Y
Frank et al										
ma [84]	69		Y*							
Sandoval et al										
ma	18			Y	N		N			N
ua [183]	18	N	N	Y	N	N	N	N	N	N
<b>Giessen</b>										
ma	^	#	N	N	Y			Y	Y	
ua	^	Y	N	Y	Y			Y	Y	

**Tab. 5.2:** Vergleich verschiedener Studienergebnisse, hämodynamische Prädiktoren. ma= multivariate Analyse, ua = univariate Analyse, mRAP = mean right atrial pressure, SBP = systolischer Blutdruck, RVEDP = rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck, HR = Herzfrequenz, mVO<sub>2</sub> =

gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, Y = *yes*, N = *no*, \* = systolischer Wert, # = multivariate Analyse wurde in Abhängigkeit von PVR durchgeführt. ^ = N wurde nicht in der Tabelle angegeben, da die jeweiligen Analysen der Werte mit verschiedenem Stichprobenumfang durchgeführt wurden (N siehe Tab. 4.2). Modifiziert nach [172].

Vergleicht man die in Tabelle 5.2 aufgelisteten Studienergebnisse, so fällt auf, dass die meisten Übereinstimmungen bei den Parametern mRAP (= CVP) und CO/CI zu finden sind. Interessanterweise gilt nicht mPAP, sondern mRAP als stärkster hämodynamischer Prädiktor bei PH [172].

In der durchgeführten Datenanalyse wies der PVR eine so hohe Signifikanz auf, dass er neben Alter und Geschlecht als abhängiger Faktor in der multivariaten Cox – Regressionsanalyse herangezogen wurde.

Im Gegensatz zu den oben gezeigten Ergebnissen fanden zwei Studien keine Korrelation zwischen einem erniedrigten mSAP und einem damit verbundenen erhöhten Mortalitätsrisiko bei PH. Ebenso wurde einem erniedrigten PaO<sub>2</sub> – Wert keine prädiktive Funktion nachgewiesen [140-141].

Die Rolle der im 6 mwt erreichten Strecke als Prädiktor für Mortalität bei PH wurde bereits in mehreren Publikationen beschrieben [94, 157] und wird durch das Ergebnis aus der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Eine erhöhte Sättigung nach 6 mwt sowie eine größere zurückgelegte Strecke im Test waren sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Cox – Analyse mit einem besseren Überleben assoziiert.

Interessanterweise zeigte die multivariate Cox – Regressionsanalyse der vorliegenden Arbeit einen starken Einfluss von Natrium, Herzfrequenz sowie CO auf das Überleben bei PH, wohingegen das in zahlreichen Veröffentlichungen als starker Prädiktor identifizierte BNP einen eher marginalen Effekt zu haben scheint.

Einige Parameter, die als prädiktiv für das Überleben bei PAH galten und seit langem zur klinischen Evaluation für alle PH – Patienten genutzt wurden, stellten sich in unserer Datenanalyse als weniger prognostisch bei anderen Arten von PH dar. Beispielsweise stellt sich die NYHA – Klasse als nicht prädiktiv bei Patienten mit PH bei Lungenfibrose heraus. Die Herzfrequenz in Ruhe war zwar bei PAH – Patienten prädiktiv, jedoch nicht bei den Gruppen CTEPH, PVH oder PH bei Lungenerkrankungen.

### 5.3 Todesursachen

Die Häufigkeiten der oben beschriebenen Todesursachen stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. Im Register des NIH war rechtsventrikuläres Versagen ebenso wie in dieser Studie die häufigste Ursache für den Tod bei PH – Patienten [82]. Diese Tatsache kommt durch eine Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf und daraus resultierende vermehrte Druckbelastung des rechten Herzens zustande. Es entwickelt sich ein Cor pulmonale mit Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels. Auch eine respiratorische Insuffizienz als zweithäufigste Todesursache steht in Relation zur Erkrankung und ist als Folge der PH zu erklären.

### 5.4 Ausblick

Ziel dieser Studie war es, zum einen die Mortalitätsraten bei PH zu bestimmen und zum anderen mögliche prognostische Parameter zu identifizieren. Basierend auf den Ergebnissen der Cox – Regressionsanalyse ist es nun das Ziel, einen Index zu schaffen, der aus mehreren der o.g. Prädiktoren gebildet werden soll. Celli et al. entwickelten 2004 den BODE – Index, eine Risikoskala für Patienten mit COPD. Dabei gingen vier Prädiktoren für COPD in den Index mit ein: Body – Mass – Index (B), Grad der Obstruktion (O) und der Dyspnoe (D) sowie die Belastungsfähigkeit (E = *exercise capacity*). Resultat war, dass der BODE – Index sich als besserer Prädiktor für das Mortalitätsrisiko herausstellte, als die FEV1 alleine, welche als bedeutender prognostischer Faktor bei COPD angesehen wird [184]. Die Theorie, dass eine Index, in den mehrere Faktoren hineinspielen eine genauere Aussage über die Prognose und den Verlauf der Erkrankung geben kann als Einzelwerte, ist nun auch Grundlage der weiteren Untersuchungen. Die Hoffnung ist, dass ein Risikoscore entwickelt werden kann, der einen möglichst hohen prognostischen Wert besitzt.

Außerdem sollte in weiteren Analysen der Wert bekannter prognostischer Parameter bei PH genauer untersucht werden mit Hinblick auf die Unterscheidung in die 5 WHO – Subklassen. Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, sind viele Prädiktoren, die zur klinischen Diagnostik bereits standardmäßig eingesetzt werden, nur für bestimmte Subgruppen von PH prädiktiv, wohingegen sie bei anderen Arten von eher untergeordneter prognostischer Bedeutung sind.

## **Zusammenfassung**

Hintergrund: Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwerwiegende progressive Erkrankung des pulmonalen Gefäßsystems. Fünf Subgruppen wurden definiert. Daten über das Überleben und dessen Determinanten bei Patienten mit PH beziehen sich überwiegend auf die Subgruppe der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH). Informationen über die anderen Subgruppen hingegen sind begrenzt.

Methoden: Wir analysierten 1725 Patienten mit PH, welche prospektiv in ein monozentrisches Register in Giessen, von 1991 bis 2010 eingeschlossen wurden. Wir beschrieben Überlebensraten der gesamten Studienpopulation sowie der verschiedenen Subgruppen und verglichen diese durch Log-rank Tests. Wir evaluierten potenzielle Einflussfaktoren für das Überleben von Patienten mit PH mit Hilfe von Cox – Regressionsanalysen.

Ergebnisse: Die 1-, 3- und 5- Jahres – Überlebensraten der gesamten Studienpopulation lagen bei 89,9%, 76,1% und 65,8%.

615 Patienten (35,7%) hatten PAH, 438 (25,4%) PH bei Lungenerkrankungen, 419 (24,3%) chronisch thromboembolische PH (CTEPH), 224 (13%) pulmonal venöse PH (PVH) und 28 (1,6%) Patienten litten an PH bei verschiedenen oder unbekannten Ursachen. Die Unterschiede bezüglich des Überlebens zwischen den verschiedenen ätiologischen Gruppen waren hochsignifikant ( $p < 0,001$ ), mit 1-, 3- und 5- Jahres – Überlebensraten von 89,8%, 78,1% bzw. 67,2% bei PAH bis 86,6%, 65,4% und 53,7% innerhalb der Gruppe PH bei Lungenerkrankungen.

In der multivariaten Cox – Regressionsanalyse waren Harnsäure, Harnstoff, GGT, Leukozytenzahl, Herzfrequenz, Natrium, zurückgelegte Strecke und Sättigung im 6 – Minuten – Gehtest, Herzzeitvolumen sowie der systolische Blutdruck signifikant mit dem Überleben assoziiert.

Zusammenfassung: In dieser Studie präsentieren wir erstmals vergleichende Daten bezüglich des Langzeitüberlebens und dessen Determinanten bei Patienten mit allen relevanten Subtypen von PH.

## Abstract

**Background:** Pulmonary hypertension is a severe progressive disease of the pulmonary vasculature. Five subgroups are recognized. Data on survival and its determinants in patients with pulmonary hypertension mostly focus on the subgroup of pulmonary arterial hypertension (PAH). Data on other subgroups is rare.

**Methods:** We studied 1725 patients with pulmonary hypertension, prospectively included in a single center registry in Giessen, Germany, between 1991 and 2010. We describe survival rates in the overall patient population and the different subgroups and compare them using log-rank tests. We evaluated potential determinants of survival using Cox proportional hazards models.

**Results:** Overall 1-year, 3-year, and 5-year survival rates were 89.9%, 76.1%, 65.8 %, respectively.

615 patients (35.7%) had PAH, 438 (25.4%) had pulmonary hypertension due to lung diseases, 419 (24.3%) had chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), 224 (13%) had pulmonary venous hypertension (PVH), and 28 (1.6%) had pulmonary hypertension due to miscellaneous or unknown causes. Differences in survival between the etiological groups were highly significant ( $p < 0.001$ ), with 1-, 3-, and 5-year survival rates ranging from 89.8%, 78.1%, 67.2% respectively in pulmonary arterial hypertension to 86.6 %, 65.4 %, and 53.7 % respectively in pulmonary hypertension due to lung disease. In multivariate analysis, uric acid, urea, GGT, leucocytes, heart rate, sodium, 6-minute walking test distance, 6-minute walking test saturation, cardiac output and systolic blood pressure at baseline were significantly associated with survival.

**Conclusion:** In this report we present for the first time comparative data on long term survival and its determinants from patients with all relevant subtypes of pulmonary hypertension.



### Literaturverzeichnis

1. Ghofrani, H.A., et al., *Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 68S-72S.
2. Rubin, L.J., *Primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1997. 336(2): p. 111-7.
3. Galie, N., et al., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. 25(24): p. 2243-78.
4. Rich, S., et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. Ann Intern Med, 1987. 107(2): p. 216-23.
5. E., R., *Ueber Sklerose der Pulmonalarterie*. Dtsch Archiv Klin Med, 1891. 48: p. 197 - 206.
6. Dresdale, D.T., R.J. Michtom, and M. Schultz, *Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance*. Bull N Y Acad Med, 1954. 30(3): p. 195-207.
7. Wood, P., et al., *The effect of acetylcholine on pulmonary vascular resistance and left atrial pressure in mitral stenosis*. Br Heart J, 1957. 19(2): p. 279-86.
8. Fishman, A.P., *Primary pulmonary arterial hypertension: a look back*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 2S-4S.
9. Gurtner, H.P., *Aminorex and pulmonary hypertension. A review*. Cor Vasa, 1985. 27(2-3): p. 160-71.
10. Gurtner, H.P., *[Chronic pulmonary hypertension of vascular origin, plexogenic pulmonary arteriopathy and the appetite depressant aminorex: addenda to an epidemic]*. Schweiz Med Wochenschr, 1985. 115(23): p. 782-9contd.
11. Hatano S, S.T., *World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension, Geneva*. 1975.
12. Pietra, G.G., et al., *Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry*. Circulation, 1989. 80(5): p. 1198-206.
13. *Proceedings of the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, Italy, June 23-25, 2003*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 1S-90S.
14. Rich, S., *Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium - Primary Pulmonary Hypertension 1998. Evian, France: World Health Organization, 1998, <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>, 2002*.
15. Humbert, M., O. Sitbon, and G. Simonneau, *Treatment of pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2004. 351(14): p. 1425-36.
16. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 5S-12S.
17. Chin, K.M. and L.J. Rubin, *Pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2008. 51(16): p. 1527-38.
18. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(1 Suppl): p. S43-54.

19. Archer, S. and S. Rich, *Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress"*. Circulation, 2000. 102(22): p. 2781-91.
20. Chazova, I., et al., *Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension*. Am J Pathol, 1995. 146(2): p. 389-97.
21. Humbert, M., et al., *Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 13S-24S.
22. Jeffery, T.K. and N.W. Morrell, *Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension*. Prog Cardiovasc Dis, 2002. 45(3): p. 173-202.
23. Strange, J.W., et al., *Recent insights into the pathogenesis and therapeutics of pulmonary hypertension*. Clin Sci (Lond), 2002. 102(3): p. 253-68.
24. Cool, C.D., et al., *Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth*. Am J Pathol, 1999. 155(2): p. 411-9.
25. Mandegar, M., et al., *Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling: role in the development of pulmonary hypertension*. Microvasc Res, 2004. 68(2): p. 75-103.
26. Tudor, R.M., et al., *Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension*. Am J Pathol, 1994. 144(2): p. 275-85.
27. Eickelberg, O. and W. Seeger, *[Pulmonary hypertension: pathophysiology, genetics and functional genomics]*. Internist (Berl), 2005. 46(7): p. 759-68.
28. Wood, P., *Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor*. Br Heart J, 1958. 20(4): p. 557-70.
29. Budhiraja, R., R.M. Tudor, and P.M. Hassoun, *Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension*. Circulation, 2004. 109(2): p. 159-65.
30. Gerber, J.G., et al., *Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI<sub>2</sub>*. J Appl Physiol, 1980. 49(1): p. 107-12.
31. Moncada, S. and J.R. Vane, *Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub>, and prostacyclin*. Pharmacol Rev, 1978. 30(3): p. 293-331.
32. McLaughlin, V.V. and M.D. McGoon, *Pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2006. 114(13): p. 1417-31.
33. Christman, B.W., et al., *An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1992. 327(2): p. 70-5.
34. Chan, S.Y. and J. Loscalzo, *Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension*. J Mol Cell Cardiol, 2008. 44(1): p. 14-30.
35. Hassoun, P.M., et al., *Endothelin 1: mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells*. Proc Soc Exp Biol Med, 1992. 199(2): p. 165-70.
36. Woods, M., et al., *Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin-converting enzyme*. Mol Pharmacol, 1999. 55(5): p. 902-9.

37. Clozel, M., et al., *The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo*. Biochem Biophys Res Commun, 1992. 186(2): p. 867-73.
38. Giaid, A., et al., *Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1993. 328(24): p. 1732-9.
39. Yoshibayashi, M., et al., *Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation*. Circulation, 1991. 84(6): p. 2280-5.
40. Stewart, D.J., et al., *Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease?* Ann Intern Med, 1991. 114(6): p. 464-9.
41. Cacoub, P., et al., *Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. Cardiovasc Res, 1997. 33(1): p. 196-200.
42. Machado, A.P. and P. Alcantara, *[Nitric oxide-dependent endogenous and exogenous vasodilators. The mechanism of action of nitrates]*. Rev Port Cardiol, 1995. 14(1): p. 61-71.
43. Moncada, S., M.W. Radomski, and R.M. Palmer, *Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function*. Biochem Pharmacol, 1988. 37(13): p. 2495-501.
44. Ignarro, L.J., et al., *Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid*. J Pharmacol Exp Ther, 1986. 237(3): p. 893-900.
45. Palmer, R.M., *The L-arginine: nitric oxide pathway*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1993. 2(1): p. 122-8.
46. Christopherson, K.S. and D.S. Bredt, *Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease*. J Clin Invest, 1997. 100(10): p. 2424-9.
47. Giaid, A. and D. Saleh, *Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1995. 333(4): p. 214-21.
48. Giacoia, G.P., *Nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator*. South Med J, 1995. 88(1): p. 33-41.
49. Griffiths, M.J. and T.W. Evans, *Inhaled nitric oxide therapy in adults*. N Engl J Med, 2005. 353(25): p. 2683-95.
50. Moudgil, R., E.D. Michelakis, and S.L. Archer, *The role of  $K^+$  channels in determining pulmonary vascular tone, oxygen sensing, cell proliferation, and apoptosis: implications in hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary arterial hypertension*. Microcirculation, 2006. 13(8): p. 615-32.
51. Archer, S.L., et al., *Molecular identification of the role of voltage-gated  $K^+$  channels,  $Kv1.5$  and  $Kv2.1$ , in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control of resting membrane potential in rat pulmonary artery myocytes*. J Clin Invest, 1998. 101(11): p. 2319-30.
52. Eddahibi, S., et al., *Pathobiology of pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2002. 20(6): p. 1559-72.
53. Herve, P., et al., *Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension*. Am J Med, 1995. 99(3): p. 249-54.
54. Celada, P., F. Martin, and F. Artigas, *Effects of chronic treatment with dexfenfluramine on serotonin in rat blood, brain and lung tissue*. Life Sci, 1994. 55(15): p. 1237-43.

55. Humbert, M., et al., *Risk factors for pulmonary arterial hypertension*. Clin Chest Med, 2001. 22(3): p. 459-75.
56. Hoeper, M.M., et al., *Pulmonary hypertension after splenectomy?* Ann Intern Med, 1999. 130(6): p. 506-9.
57. De Castro, L.M., et al., *Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes*. Am J Hematol, 2008. 83(1): p. 19-25.
58. Dingli, D., et al., *Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders*. Chest, 2001. 120(3): p. 801-8.
59. Morse, J.H., et al., *Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32*. Circulation, 1997. 95(12): p. 2603-6.
60. Newman, J.H., et al., *Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 33S-39S.
61. Thomson, J.R., et al., *Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family*. J Med Genet, 2000. 37(10): p. 741-5.
62. Eddahibi, S., et al., *Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension*. J Clin Invest, 2001. 108(8): p. 1141-50.
63. Tsukada, T., et al., *Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans*. Biochem Biophys Res Commun, 1998. 245(1): p. 190-3.
64. Pearson, D.L., et al., *Neonatal pulmonary hypertension--urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function*. N Engl J Med, 2001. 344(24): p. 1832-8.
65. Humbert, M., et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 173(9): p. 1023-30.
66. Olschewski, H., et al., *[Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]*. Pneumologie, 2006. 60(12): p. 749-71.
67. Ahearn, G.S., et al., *Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease*. Chest, 2002. 122(2): p. 524-7.
68. Borgeson, D.D., et al., *Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures*. J Am Soc Echocardiogr, 1996. 9(6): p. 832-7.
69. Denton, C.P., et al., *Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis*. Br J Rheumatol, 1997. 36(2): p. 239-43.
70. Vachieri, J.L., et al., *False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography*. Eur Respir J, 1998. 12(6): p. 1476-8.
71. Hinderliter, A.L., et al., *Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension*. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Circulation, 1997. 95(6): p. 1479-86.
72. Galie, N., et al., *Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(8): p. 1380-6.
73. Guyatt, G.H., et al., *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Can Med Assoc J, 1985. 132(8): p. 919-23.

74. Miyamoto, S., et al., *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(2 Pt 1): p. 487-92.
75. Paciocco, G., et al., *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension.* Eur Respir J, 2001. 17(4): p. 647-52.
76. Wensel, R., et al., *Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing.* Circulation, 2002. 106(3): p. 319-24.
77. Meyer, F.J., et al., *Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension.* Thorax, 2002. 57(6): p. 473-6.
78. Fedullo, P.F., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Semin Respir Crit Care Med, 2000. 21(6): p. 563-74.
79. Resten, A., et al., *[Pulmonary hypertension: CT findings in pulmonary veno-occlusive disease].* J Radiol, 2003. 84(11 Pt 1): p. 1739-45.
80. Ley, S., et al., *Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging.* Eur Radiol, 2004. 14(3): p. 359-68.
81. Darteville, P., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Eur Respir J, 2004. 23(4): p. 637-48.
82. D'Alonzo, G.E., et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.* Ann Intern Med, 1991. 115(5): p. 343-9.
83. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Circulation, 2005. 111(23): p. 3105-11.
84. Frank, H., et al., *The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension.* Chest, 1997. 112(3): p. 714-21.
85. Fuster, V., et al., *Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis.* Circulation, 1984. 70(4): p. 580-7.
86. Johnson, S.R., S. Mehta, and J.T. Granton, *Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review.* Eur Respir J, 2006. 28(5): p. 999-1004.
87. Badesch, D.B., et al., *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2004. 126(1 Suppl): p. 35S-62S.
88. Boutet, K., et al., *Therapeutic advances in pulmonary arterial hypertension.* Ther Adv Respir Dis, 2008. 2(4): p. 249-65.
89. Rich, S., et al., *The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension.* Chest, 1998. 114(3): p. 787-92.
90. Magnussen, H., et al., *[Guidelines for long-term oxygen therapy. German Society for Pneumology and Respiratory Medicine].* Pneumologie, 2008. 62(12): p. 748-56.
91. Rich, S., E. Kaufmann, and P.S. Levy, *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.* N Engl J Med, 1992. 327(2): p. 76-81.
92. Rich, S. and B.H. Brundage, *High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmo-*

- nary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1987. 76(1): p. 135-41.
93. Rich, S. and E. Kaufmann, *High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing*. *J Am Coll Cardiol*, 1991. 18(5): p. 1323-7.
  94. Barst, R.J., et al., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaglandin I<sub>2</sub>) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group*. *N Engl J Med*, 1996. 334(5): p. 296-302.
  95. Badesch, D.B., et al., *Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med*, 2000. 132(6): p. 425-34.
  96. McLaughlin, V.V., A. Shillington, and S. Rich, *Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy*. *Circulation*, 2002. 106(12): p. 1477-82.
  97. Sitbon, O., et al., *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(4): p. 780-8.
  98. Simonneau, G., et al., *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165(6): p. 800-4.
  99. Tapson, V.F., et al., *Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial*. *Chest*, 2006. 129(3): p. 683-8.
  100. McLaughlin, V.V., et al., *Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003. 41(2): p. 293-9.
  101. Higenbottam, T.W., et al., *Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost*. *Heart*, 1998. 79(2): p. 175-9.
  102. Ewert, R., et al., *[Iloprost as inhalational and intravenous long-term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension]]*. *Z Kardiol*, 2000. 89(11): p. 987-99.
  103. Hoeper, M.M., et al., *A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(1): p. 176-82.
  104. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. *N Engl J Med*, 2002. 347(5): p. 322-9.
  105. Opitz, C.F., et al., *Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. *Eur Heart J*, 2005. 26(18): p. 1895-902.
  106. McLaughlin, V.V., et al., *Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(11): p. 1257-63.
  107. Galie, N., et al., *Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(9): p. 1496-502.

108. Barst, R.J., et al., *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(12): p. 2119-25.
109. Corbin, J.D. and S.H. Francis, *Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil*. J Biol Chem, 1999. 274(20): p. 13729-32.
110. Tantini, B., et al., *Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells*. Basic Res Cardiol, 2005. 100(2): p. 131-8.
111. Sastry, B.K., et al., *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(7): p. 1149-53.
112. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2005. 353(20): p. 2148-57.
113. Bhatia, S., et al., *Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy*. Mayo Clin Proc, 2003. 78(10): p. 1207-13.
114. Prasad, S., J. Wilkinson, and M.A. Gatzoulis, *Sildenafil in primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 2000. 343(18): p. 1342.
115. Michelakis, E.D., et al., *Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2003. 108(17): p. 2066-9.
116. Ghofrani, H.A., et al., *Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. 167(8): p. 1139-41.
117. Reichenberger, F., et al., *Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2007. 30(5): p. 922-7.
118. Ghofrani, H.A., et al., *Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. 360(9337): p. 895-900.
119. Ghofrani, H.A., et al., *Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. 42(1): p. 158-64.
120. Voswinckel, R., et al., *Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension*. Pulm Pharmacol Ther, 2008. 21(5): p. 824-32.
121. Hoeper, M.M., et al., *Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2004. 24(6): p. 1007-10.
122. Galie, N., et al., *Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. Circulation, 2009. 119(22): p. 2894-2903.
123. Channick, R.N., et al., *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study*. Lancet, 2001. 358(9288): p. 1119-23.
124. Rubin, L.J., et al., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2002. 346(12): p. 896-903.
125. McLaughlin, V.V., et al., *Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2005. 25(2): p. 244-9.
126. Sitbon, O., et al., *Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol*. Thorax, 2005. 60(12): p. 1025-30.

127. Galie, N., et al., *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Circulation, 2006. 114(1): p. 48-54.
128. Fattinger, K., et al., *The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions*. Clin Pharmacol Ther, 2001. 69(4): p. 223-31.
129. Badesch, D.B., et al., *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2007. 131(6): p. 1917-28.
130. Galie, N., et al., *Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2*. Circulation, 2008. 117(23): p. 3010-9.
131. Galie, N., et al., *Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2005. 46(3): p. 529-35.
132. Humbert, M., et al., *Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2*. Eur Respir J, 2004. 24(3): p. 353-9.
133. Hoeper, M.M., et al., *Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2006. 28(4): p. 691-4.
134. Simonneau, G., et al., *Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2008. 149(8): p. 521-30.
135. Klepetko, W., et al., *Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12 Suppl S): p. 73S-80S.
136. Sandoval, J., A. Rothman, and T. Pulido, *Atrial septostomy for pulmonary hypertension*. Clin Chest Med, 2001. 22(3): p. 547-60.
137. Reichenberger, F., et al., *Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension*. Thorax, 2003. 58(9): p. 797-800.
138. Grunig, E., et al., *Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011*. Int J Cardiol. 154 Suppl 1: p. S3-S12.
139. Thenappan, T., et al., *A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006*. Eur Respir J, 2007. 30(6): p. 1103-10.
140. Okada, O., et al., *Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990*. Intern Med, 1999. 38(1): p. 12-6.
141. Sandoval, J., et al., *Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation*. Circulation, 1994. 89(4): p. 1733-44.
142. Rajasekhar, D., et al., *Primary pulmonary hypertension: natural history and prognostic factors*. Indian Heart J, 1994. 46(3): p. 165-70.
143. Jing, Z.C., et al., *Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2007. 132(2): p. 373-9.
144. Tueller, C., et al., *Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry*. Swiss Med Wkly, 2008. 138(25-26): p. 379-84.
145. Charters, A.D. and C. Baker Wde, *Primary pulmonary hypertension of unusually long duration*. Br Heart J, 1970. 32(1): p. 130-3.



146. Trell, E., *Benign, idiopathic pulmonary hypertension? Two further cases of unusually long duration*. Acta Med Scand, 1973. 193(1-2): p. 137-43.
147. Lam, C.S., et al., *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study*. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(13): p. 1119-26.
148. O'Callaghan, D.S. and K. McNeil, *Pulmonary hypertension and left heart disease: emerging concepts and treatment strategies*. Int J Clin Pract Suppl, 2008(160): p. 29-31.
149. Oswald-Mammoser, M., et al., *Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure*. Chest, 1995. 107(5): p. 1193-8.
150. Nadrous, H.F., et al., *Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest, 2005. 128(4): p. 2393-9.
151. Gan, H.L., et al., *The actuarial survival analysis of the surgical and non-surgical therapy regimen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. J Thromb Thrombolysis, 2009.
152. Nunes, H., et al., *Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis*. Thorax, 2006. 61(1): p. 68-74.
153. Neville, E., A.N. Walker, and D.G. James, *Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients*. Q J Med, 1983. 52(208): p. 525-33.
154. Harari, S., et al., *Advanced pulmonary histiocytosis X is associated with severe pulmonary hypertension*. Chest, 1997. 111(4): p. 1142-4.
155. Kuhn, K.P., et al., *Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. 167(4): p. 580-6.
156. Appelbaum, L., et al., *Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey*. Chest, 2001. 119(6): p. 1801-6.
157. Raymond, R.J., et al., *Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2002. 39(7): p. 1214-9.
158. Tei, C., et al., *Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function*. J Am Soc Echocardiogr, 1996. 9(6): p. 838-47.
159. Yeo, T.C., et al., *Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension*. Am J Cardiol, 1998. 81(9): p. 1157-61.
160. Grignola, J.C., F. Gines, and D. Guzzo, *Comparison of the Tei index with invasive measurements of right ventricular function*. Int J Cardiol, 2006. 113(1): p. 25-33.
161. Eysmann, S.B., et al., *Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension*. Circulation, 1989. 80(2): p. 353-60.
162. Forfia, P.R., et al., *Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(9): p. 1034-41.
163. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension*. Circulation, 2000. 102(8): p. 865-70.
164. Nagaya, N., et al., *Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. 160(2): p. 487-92.

165. Forfia, P.R., et al., *Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 177(12): p. 1364-9.
166. Mathews L, S.R., *Swan Ganz catheter in haemodynamic monitoring*. J Anaesth Clin Pharmacol 2006. 22: p. 335 - 345.
167. Solway, S., et al., *A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain*. Chest, 2001. 119(1): p. 256-70.
168. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166(1): p. 111-7.
169. Stevens, D., et al., *Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. 160(5 Pt 1): p. 1540-3.
170. Kaplan, E.L.M., P, *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Ass, 1958(53): p. 457 - 481.
171. Peacock, A.J., et al., *An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2007. 30(1): p. 104-9.
172. McLaughlin, V.V., et al., *Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2004. 126(1 Suppl): p. 78S-92S.
173. Kawut, S.M., et al., *Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis*. Chest, 2003. 123(2): p. 344-50.
174. Denis, P., et al., *Esophageal motility and pulmonary function in progressive systemic sclerosis*. Respiration, 1981. 42(1): p. 21-4.
175. Weaver, A.L., M.B. Divertie, and J.L. Titus, *The lung scleroderma*. Mayo Clin Proc, 1967. 42(11): p. 754-66.
176. Petitpretz, P., et al., *Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension*. Circulation, 1994. 89(6): p. 2722-7.
177. Opravil, M., et al., *HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. 155(3): p. 990-5.
178. Zuber, J.P., et al., *Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2004. 38(8): p. 1178-85.
179. Hopkins, W.E., et al., *Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome*. J Heart Lung Transplant, 1996. 15(1 Pt 1): p. 100-5.
180. Beghetti, M. and N. Galie, *Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(9): p. 733-40.
181. Lilienfeld, D.E. and L.J. Rubin, *Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979-1996*. Chest, 2000. 117(3): p. 796-800.
182. Sztrymf, B., et al., *Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2009.
183. Sandoval, J., et al., *Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival*. J Am Coll Cardiol, 1995. 25(2): p. 466-74.

184. Celli, B.R., et al., *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2004. 350(10): p. 1005-12.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. A. Ghofrani für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für seine exzellente Betreuung und seine wertvollen wissenschaftlichen Anregungen bei der Entstehung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Henning Tiede für seine stets geduldige Hilfe sowie seine Unterstützung bei der statistischen Analyse und Datenauswertung bedanken.

Dem Team der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie danke ich für die jahrelange gute Zusammenarbeit sowie für die Mithilfe in der Datensammlung und – verarbeitung.

Weiterer Dank gilt:

Meinen Eltern, dafür, dass sie mir meine Ausbildung ermöglicht haben und mir immer als Vorbild gedient haben.

Meinen Geschwistern Matthias, Christina und Andreas für die stets humorvolle und großartige Ermutigung zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Bei Familie Schneck für die liebevolle Unterstützung in den letzten Jahren.

Bei Emmo dafür, dass er seit so vielen Jahren immer an meiner Seite steht.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
**STAUFENBERGRING 15**  
**D-35396 GIESSEN**

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5993-4



9 783835 195993 4